de verif. pour
E 2159

ASOCIAȚIA MEDICALĂ ROMÂNĂ

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ROMÂNE DE STIINȚE FARMACEUTICE

COLEGIUL DE REDACȚIE

Redactor responsabil:	Prof. Dr. MATILDA ROSETTI-COLȚOIU
Redactor responsabil adjunct:	Prof.Dr. SORIN LEUCUȚA
Secretari responsabili de redacție:	Conf. Dr. ILEANA CHIRIȚĂ
	Șef lucrări D. LUPULEASA

MEMBRII

Conf. Dr. AURELIA CRISTEA, Prof. Dr. I. CIULEI, Prof. Dr. M. COTRĂU (Iași), Prof. Dr. ELENA CUREA (Cluj-Napoca), Farm. Dr. C. IUGULESCU, Prof. Dr. GH. MORAIT, Prof. Dr. ADRIANA POPOVICI (Tg. Mureș), Prof. Dr. H. POPESCU, (Cluj-Napoca), Prof. Dr. GABRIEL RÁCZ (Tg. Mureș), Prof. Dr. I. SIMITI, (Cluj-Napoca), Prof. Dr. V. STĂNESCU.

1-4

IANUARIE-DECEMBRIE 1992

SUMAR

Contribuţii la caracterizarea fizico-chimică a pincainidei 1
VERONICA NACEA, FLORICA CĂLINESCU

Tioureide N'-substituite ale acidului p-fenilsulfonilbenzoic. (Nota I) 9
AL. MISSIR, ILEANA CHIRIŢĂ, CARMEN LIMBAN, L. MORUSCIAG.

Seminţele speciilor de *Cuscuta campestris* Yunk şi *Medicago sativa* L.-eventuale surse de substanţe reversoare 15
VIORICA ISTUDOR, MARIA ALEXANDRU, MIHAELA DINU, CONSTANŢA FRÂNCU

Cercetări privind acţiunea unor principii activi vegetali în reacţii imunologice 25
AURELIA CRISTEA, MIOARA TĂNĂSESCU, ADELINA PLATON-MEZDREA

Cercetări în vederea realizării unei noi baze de unguent hidrogelice 31
ANETA VERBUŢĂ, EM. DIBEL-NABBOUT, N. OLARU, M. POPA

Acţiunea produsului Flavopar asupra regenerării ficatului după hepatectomie parţială pe şobolani albi 39
E. BORDAS, ELENA CHINDRIŞ , ECATERINA ANDRONESCU

Contribuţii la analiza dihidralazinei (Nota I)-Reacţia de precipitare cu heteropoliacizi 47
CRINA-MARIA POPA, IOANA PRODAN

Studii de dizolvare a clortalidonei din comprimate 57
FELICIA GÂTLAN, CARMEN GEORGESCU, RODICA BĂDESCU, ANGELA GRASU

Studiul cineticii de dizolvare a drajeurilor de Pentoxifilin şi Diclofenac 65
FELICIA GÂTLAN, CARMEN GEORGESCU, RODICA BĂDESCU, ANGELA GRASU

Acţiunea algei *Spirulina platensis* L. şi a unor preparate asupra aparatului digestiv 73
ELENA CRISTEA, DENISA MIHELE, D. LUPULEASA

Combinaţii complexe ale unor derivaţi de tiouree cu acţiune farmacodinamică 83
VERONICA NACEA, AL. MISSIR, R. BADEA

N-arilacetamido-p-(metil)fenilsulfone 91
ELENA BĂDĂU, IOANA ŞARAMET, EVELYNE THEODULE KONGO

Studiu comparativ al utilizării plantelor medicinale în medicina tradiţională şi în terapeutica modernă cu ajutorul calculatorului 99
DOINA DRĂGĂNESCU, CORNELIU GEORGESCU

Combinaţii complexe ale manganului cu peniciline de tip β-lactamic 103
VICTORIA ALDEA, MARIA BREZEANU, AURELIA MEGHEA

Personalitatea lui Constantin C. Hepites oglindită în istoria farmaciei româneşti 113
ANA CARATA

Cercetări privind efectul hepatoprotector al algei *Spirulina platensis* L. 119
DENISA MICHELE, ELENA CRISTEA, D. LUPULEASA, ALEXANDRA PETRILĂ

Studiul cineticii de cedare în condiţii sinck standard a Buforminului din comprimate farmaceutice (experimentale) cu acţiune prelungită 127
IRINA PREDESCU, ŞT. MOISESCU, EMILIA STANCU

Sinteza unor azometine: p.etoxi-benziliden-2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4 tiazoli 137
D. OŢELEANU, GH. ZUCHI

Farmacia

REVISTĂ A SOCIETĂȚII ROMÂNE DE STIINȚE FARMACEUTICE

Redacția: București, Str. Progresului, 10 ,Sect. 5

VOL. X L, NR. 1-4, 1992

Contribuții la caracterizarea fizico-chimică a pincainidei

Veronica Nacea, Florica Călinescu

Laboratorul de chimie anorganică, Facultatea de Farmacie - București

Rezumat

S-au studiat o serie de parametri fizico-chimici (punct de topire, solubilitate, spectrul UV, spectrul IR) ai unui nou compus cu acțiune anestezică locală de suprafață, dar și cu acțiune antifibrilantă superioară Xilinei.

S-au stabilit două noi metode de determinare cantitativă a clorhidratului de hexametilenimino-2, 6-dimetilacetanilidei: o metodă de dozare în mediu neapoș și o alta bazată pe absorbția în UV De asemenea, s-a stabilit o nouă metodă de determinare cantitativă a soluției izotonizate de clorhidrat de pincainidă (D.C.I.), avînd în vedere posibilitatea folosirii ei ca soluție injectabilă.

Summary

Certain several physical-chemical parameters have been studied (melting point, solubility, UV spectrum, IR spectrum) reffering to a new compound with a local surface, anaesthesis action, but with an antifibril action superior to xyline.

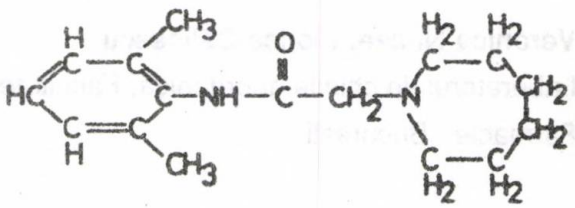
Two new methods have been established to measure the quantity of hydrochlorate of hexamethilenimino-2,6-dymetilacethanilide: one method of measuring in a non-watery medium and the other based on the absorbtion in UV Too, a new method to measure the quantity of the izothonized solution of hydrochlorate of PINCAINIDE (C.D.I.) was established, with the view to the posibility of its use an injected solution.

Pincainidă

Dozare

Tratamentul tulburărilor de ritm cardiac necesită un dignostic precis, precum şi identificarea şi corectarea factorilor care produc sau favorizează anomalia.

S-a luat în lucru hexametilenimino-2,6-dimetil-acetanilida, compus sintetizat la laboratorul de Chimie organică şi testat farmacodinamic la laboratorul de Farmacodinamie /1/. S-a constatat a fi o substanţă cu acţiune anestezică locală şi antiaritmică. Acţiunea antiaritmică în deosebi este net superioară xilinei.



I. Monografie: clorhidrat de hexametilenimino-2,6-dimetil-acetanilidă

Parametrii fizico-chimici:

Formula moleculară: $C_{16}H_{24}N_{20}.HCl$

Greutatea moleculară: 296,531

Pincainida conţine cel puţin 99% clorhidrat de hexametilenimino-2,6-dimetilacetanilidă.

Proprietăţi: pulbere albă, cristalină, cu slab miros caracteristic, cu gust slab amar, producînd pe limbă o anestezie trecătoare.

Solubilitate: foarte uşor solubilă în cloroform şi alcool etilic absolut. Practic insolubilă în dioxan. Greu solubilă în apă rece, solubilă prin uşoară încălzire.

Punct de topire: 161°C.

Identificare:

a) Spectrul în IR efectuat pe pastilă cu bromură de potasiu în proporţie de 1:200 a scos în evidenţă grupările caracteristice ale pincainidei. În spectrul IR sînt prezente benzile caracteristice principalelor elemente structurale ale moleculei */3/*. Astfel, în zona vibraţiilor de valenţă sînt prezente benzi corespunzătoare legăturilor N-H din grupa amidă între 3400-3300 cm^{-1}. Benzile datorate vibraţiilor de valenţă νC-H din nucleul aromatic apar între 3100-3000 cm^{-1}, iar benzile de la 2820-2960 cm^{-1} se datoresc vibraţiilor CH_2. (Fig. 1)

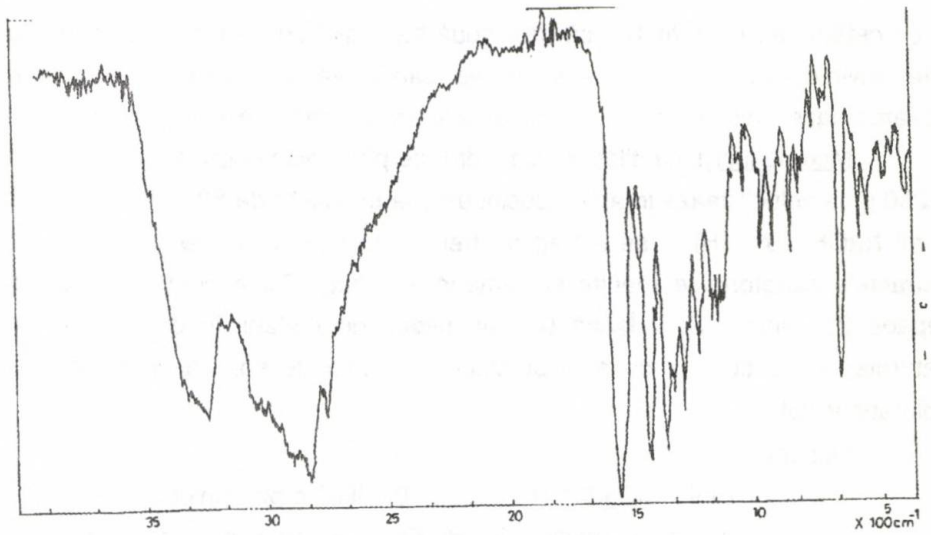


Fig. 1 Grupările caracteristice pincainidei în spectrul IR

În zona de amprentă sînt prezente benzile corespunzătoare grupei amidă și anume la 1680 banda νC=O amidă I, la 1580 banda νC-N și νN-H amidă II, iar la 1320 o bandă datorată δ N-H și νC-N, banda amidei III.

b) 0,10 g pincainidă hidroclorică, solubilizată în 20 ml apă distilată, se alcalinizează cu 1 ml NaOH 10 % (R) și se filtrează. Baza astfel precipitată se spală cu multă apă, se dizolvă apoi în alcool, se tratează cu 1 ml clorură de cobalt 1% (R) și se agită 2 minute; se formează un precipitat albastru care apoi se colorează în verde.

c) Cîțiva ml soluție apoasă de pincainidă hidroclorică se tratează cu cîteva picături de $AgNO_3$ (R); se formează un precipitat alb, cazeos, de AgCl.

a) Determinarea cantitativă a clorhidratului de pincainidă în mediu neapos

O serie de baze, în special cele organice, au o solubilitate redusă și o bazicitate slabă, din care cauză ele nu pot fi dozate în mediu apos. În cazul clorhidratului de pincainidă, la adaosul de hidroxid alcalin precipită forma bazică, insolubilă în apă, solubilă în cloroform, dioxan, alcool. În consecință, am adaptat metoda de determinare cantitativă a clorhidratului de lidocaină la clorhidratul de pincainidă, bazîndu-ne atît pe analogia de structură a celor două substanțe, implicit pe bazicitate, cît și de solubilitate în mediu neapos.

Desigur, ciclul hexametilenimino- atrage după sine unele impedimente sterice ce ar putea afecta bazicitatea atomului de azot. Este totuși de așteptat

şi cercetările au confirmat-o, că cele două baze sînt comparabile ca tărie. Cu alte cuvinte, am efectuat determinarea cantitativă a pincainidei. HCl prin dozarea bazei sale cu $HClO_4$ în mediu de solvenţi inerţi: dioxan şi cloroform.

Mod de lucru: cantităţi de clorhidrat de pincainidă cuprinse între 0,070 - 0,250 g se solubilizează în apă, aducîndu-se la un volum de 50 ml. Se agită cu 1 ml NaOH 10% (R) şi se extrag de trei ori cu cîte 15 ml de cloroform. La extractele cloroformice reunite se adaugă 1 g Na_2SO_4 anhidru. Se lasă în repaos 20 minute. Se adaugă 0,1 ml galben de metanil în dioxan (soluţie saturată) şi se titrează cu acid percloric în mediu de solvenţi inerţi pînă la coloraţie violetă.

Observaţii:

- 1 ml $HClO_4$ 0,1 N ..... 0,02965 g pincainidă. HCl
- Factorul soluţiei de $HClO_4$ s-a făcut pe aminofenazonă (titrosubstanţă).

Tabelul I

Rezultatele determinărilor

Nr.	Luat în analiză g pinc. HCl	Găsit	%	Eroare absolută faţă de medie	Calculul statistic
1.	0,2500	0,2485	99,33	-0,04	M=99,38
2.	0,2500	0,2483	99,32	-0,05	N=10
3.	0,1250	0,1243	99,44	+0,07	S=±0,415
4.	0,1250	0,1243	99,44	+0,07	S_M=±0,213
5.	0,1500	0,1482	99,88	-0,49	a=0,95
6.	0,0725	0,0714	98,80	-0,57	t_a=2,26
7.	0,2000	0,1996	99,80	+0,43	
8.	0,2500	0,2490	99,80	+0,43	
9.	0,1000	0,0988	98,80	+0,43	
10.	0,1500	0,1502	100,13	+0,76	

M=99,37

A=99,37±0,312

Din analiza statistică reiese aplicabilitatea şi precizia metodei instituite de noi la determinarea cantitativă a clorhidratului de pincainidă. /6/

b) Determinarea cantitativă a clorhidratului de pinacainidă pe baza absorbției în UV

Am studiat absorbția clorhidratului de pincainidă în domeniul UV, folosind drept solvent alcoolul etlic absolut, care prezintă avantajul de a nu absorbi decît în UV - vid /4/

Se observă prezența a două maxime de absorbție la 268 nm și 280 nm atribuite unor tranziții $n\Pi^*$ datorate grupării carbonil. Absorbția substanței la 268 nm am corelat-o cantitativ cu concentrația clorhidratului de pincainidă (respectă legea Lambert - Beer).

În consecință, am stabilit o nouă metodă de determinare spectrofotometrică cantitativă în limitele de concentrație 0,100 - 0,700 mg/ml clorhidrat de pincainidă.

Curbele de absorbție sînt prezentate în figura 2

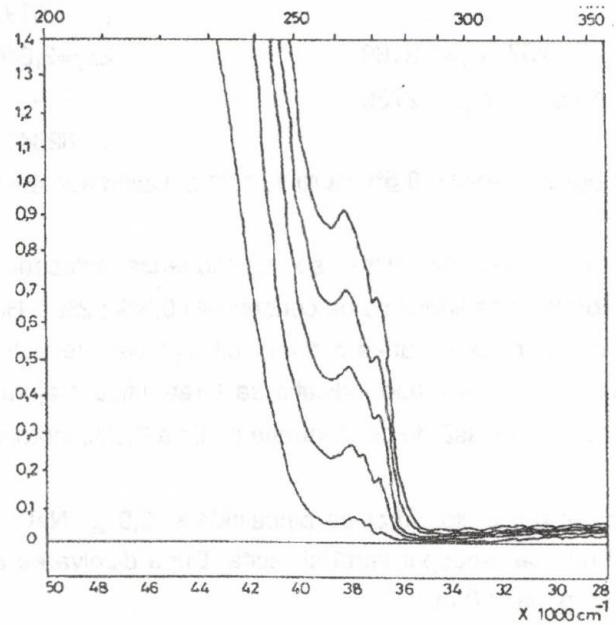


Fig. 2 Curbele de absorbție

Calculul statistic al erorilor și verificarea metodei s-au făcut prin metoda regresiei și a celor mai mici pătrate. /6/

Tabelul II

Nr	x mg.pinc.HCl	x^2	y extincție	y^2	xy	x+y	$(x+y)^2$
1.	0,1412	0,0199374	0,06	0,0036	0,008472	0,2012	0,0404814
2.	0,2824	0,0774497	0,26	0,0676	0,073424	0,5424	0,2941977
3.	0,4236	0,1794369	0,48	0,2304	0,203328	0,9036	0,8164929
4.	0,5648	0,3189990	0,70	0,4900	0,395360	1,2648	0,5997190
5.	0,7060	0,4984360	0,91	0,8281	0,642460	1,6160	2,6114560
Σ	2,1180	1,0885590	2,41	1,6197	1,323044	4,5280	5,3623470

$\bar{X}$=0,4236 σ_x=0,28712 Verificare $(x+y)^2$=5,3623470

$\bar{y}$=0,21771 σ_y=0,5217 x^2=1,0885590

R=1,0008 tgα=0 y^2=1,6197000

x=8,3169y - 17,9257 m_1=8,3169 2xy=2,6460880

y=8,3169x - 15,6051 m_2=8,2735 ----------

5,3623470

II. Monografie: soluție 0,5% clorhidrat de pincainidă izotonizată cu NaCl 0,9%

În literatura de specialiate se menționează folosirea unor soluții injectabile de clorhidrat de lidocaină de concentrații 0,5% ; 2% ; 4%. /2/,/5/

Avînd în vedere că acțiunea antiaritmică a pincainidei este de cîteva ori superioară lidocainei și constituie indicația sa terapeutică majoră, ne-am axat cercetarea pe soluția apoasă de concentrație minimă 0,5%, izotonizată cu NaCl 0,9%.

Preparare: 0,5 g clorhidrat de pincainidă și 0,9 g NaCl se dizolvă în aproximativ 50 ml apă proaspăt fiartă și răcită. După dizolvarea pincainidei se completează cu apă la 100 ml.

Proprietăți: soluție limpede, incoloră, cu gust slab amar, urmat de senzația de anestezie, cu miros slab caracteristic.

pH = 6,0 - 7,0

Identificare:

a) Un volum din soluția izotonizată de concentrație 0,5%, corespunzător la 0,10 g substanță, se alcalinizează cu 1 ml NaOH 10% (R) și se filtrează. Reziduul de pe filtru se spală cu apă, se dizolvă în 1 ml alcool, se tratează cu 1

ml clorură de cobalt 1% (R) și se agită 2 minute; se formează un precipitat albastru care virează în verde.

b) 2 ml soluție izotonizată de concentrație 0,5% se tratează cu cîteva picături soluție $AgNO_3$ (R); se formează un precipitat alb, cazeos, de AgCl.

Determinarea cantitativă a soluției izotonizate de clorhidrat de pincainidă de concentrație 0,5% în mediu neapos.

Mod de lucru:

Volume de soluție corespunzătoare unor cantități de clorhidrat de pincainidă cuprinsă între 0,1000 - 0,2500 g se agită cu 1 ml soluție NaOH 10% (R) și se extrag de trei ori cu cîte 15 ml cloroform. La extractele cloroformice reunite se adaugă 1 g Na_2SO_4 anhidru.Se lasă în repaos 20 minute. Se adaugă 0,1 ml galben de metanil în dioxan (soluție saturată) și se titrează cu acid percloric în dioxan pînă la coloratie violetă

Observatii:

- 1 ml $HClO_4$ 0,1 N ..... 0,02965 g pincainidă. HCl
- Factorul soluției de $HClO_4$ s-a făcut pe aminofenazonă (titrosubstanță).
- Rezultatele determinărilor sînt incluse în tabelul III.

Din analiza statistică reiese aplicabilitatea și precizia metodei instituite de noi pentru soluția izotonică de clorhidrat de pincainidă de concentrație 0,5%.

Tabelul III

Determinări experimentale

Nr.	Luat în analiză g.PINC.HC	Găsit	%	Eroare absolută față de medie	Calcul statistic
1.	0,1000	0,0987	98,70	-0,73	M= 99,43
2.	0,1000	0,0991	99,10	+0,33	
3.	0,1250	0,1228	98,30	-1,13	N= 10
4.	0,1250	0,1244	99,52	+0,09	
5.	0,1500	0,1493	99,53	+0,10	S= ±0,315
6.	0,1500	0,1495	99,66	+0,23	
7.	0,2000	0,1992	99,60	+0,17	S_M= ±0,102
8.	0,2000	0,2008	100,40	+0,97	
9.	0,2500	0,2490	99,80	+0,37	α= ±0,95
10.	0,2500	0,2489	99,78	+0,35	tα= 2,26
M = 99,43					
A = 99,43±0,212					

CONCLUZII

1. S-au stabilit principalii parametrii fizico-chimici (p.t., spectrul UV, spectrul IR, solubilitate) ai unui nou compus, pincainida.

2. S-au stabilit două noi metode de determinare cantitativă (titrare în mediu neapos şi spectrofotometrie UV) pentru clorhidratul de pincainidă.

3. S-a stabilit, de asemenea, o nouă metodă de determinare cantitativă a soluţiei izotonizate de clorhidrat de pincainidă de concentraţie 0,5%.

BIBLIOGRAFIE

1. IOVU M., MURGU L., BURA C., GHEORGHIŞOR M. - Revista de chimie, 1982, 7, 601-604.

2. DOBRESCU D., - Farmacoterapie practică, vol. II, Edit. Medicală, Bucureşti, 1989, 217-220.

3. AVRAM M., MATEESCU G. D., - Spectrofotometria în IR Aplicaţii în chimia organică. Edit. Tehnică, Bucureşti, 1966.

4. LUCA C., ENEA C. - Determinarea constantelor analitice. Metode electrometrice şi optice. Edit. Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1971, 4, 275.

5. CHILADAKIS I., HINDRICKS G. şi alţii - Arzneimittel - Forschung (Drug research), 1989, 39 (II), 9, 1130

6. BATUNER L. M. şi POZIN M. E. - Metode matematice în tehnică, Edit. Tehnică, Bucureşti, 1956, 486.

Tioureide N'- substituite ale acidului p-fenilsulfobenzoic (Nota I)

Missir Alexandru, Ileana Chiriţă, Carmen Limban, L. Morusciag

Laboratorul de chimie farmaceutică, Facultatea de Farmacie Bucureşti

Rezumat

Lucrarea se referă la sinteza unor tioureide N'-substituite ale acidului p-fenilsulfonilbenzoic. S-au stabilit condiţiile de reacţie şi principalele constante fizico-chimice ale produşilor a căror structură a fost confirmată cu ajutorul analizei cantitative a elementelor constitutive şi prin spectrofotometrie în IR

Summary

The work reffers to the synthesis of some thyoureides N'-substitutes of the p-phenylsulphonylbenzoic acide. There have been established the proper conditions of reaction and the main physical-chemical constant values of the products whole structure had been notified by means of the quantitative analysys of the constitutive elements and by spectrophotometry in IR too.

Tioureide

În unele dintre cercetările noastre anterioare /1/, /2/ s-a arătat importanţa pe care o are prezenţa unui rest de tiouree, -NH-C(=S)-NH- în diferite structuri chimice, pentru o activitate biologică favorabilă.

Pe de altă parte, se cunoaşte faptul că diarilsulfonele constituie o clasă de compuşi cu certe acţiuni farmacologice: antibacteriană /3/, antileproasă, tuberculostatică şi anticovulsivantă /4/, /5/.

Plecînd de la aceste considerente, am căutat să reunim în aceeaşi moleculă cele două structuri chimice pentru a obţine tioureide N'-substituite ale acidului p-fenilsulfonil - benzoic, compuşi potenţial activi farmacodinamic. Metoda generală de sinteză utilizată este o adaptare a unor tehnici de obţinere a derivaţilor acilaţi ai tioureei, prin condensarea acilizotiocianaţilor corespunzători cu diferite amine alifatice sau aromatice /6/-/8/, metodă pe care am menţionat-o pe larg în diferite alte lucrări ale noastre /9/, /10/.

Acilizotiocianţii difenilsulfonei, obţinuţi prin reacţia dintre clorura acidului p-fenilsulfonilbenzonic şi tiocianat de amoniu, nu au fost izolaţi din mediul de reacţie şi au fost condensaţi în continuare cu aminele alifatice sau aromatice corespunzătoare, în mediu de acetonă anhidră, la reflux.

Structura compuşilor sintetizaţi este menţionată în tabelul I.

Tabelul I

Determinări experimentale

Nr.	R	R'	Rdt. %	P.t.°C	Solvent de cristalizare
I.	C_2H_5	C_2H_5	35,4	128	i-propanol
II.	C_4H_9 (n)	C_4H_9 (n)	43,9	131	i-propanol
III.	H	C_6H_5	45,4	185	n-propanol
IV.	C_6H_5	C_6H_5	39,2	155	n-propanol
V.	H	$C_6H_4(CH_3)$ (o)	60,9	170	i-propanol
VI.	H	$C_6H_4(CH_3)$ (m)	54,8	180	i-propanol
VII.	H	$C_6H_4(CH_3)$ (p)	64,6	201	n-propanol
VIII.	H	$C_6H_3(CH_3)_2$ (2,4)	56,6	203	etanol
IX.	H	$C_6H_3(CH_3)_2$ (2,6)	64,8	202	i-propanol
X.	H	$C_6H_4(OCH_3)$ (o)	56,4	190	i-propanol-acetonă (2:1)
XI.	H	$C_6H_4(OCH_3)$ (m)	44,6	198	n-propanol-acetonă (2:1)
XII.	H	$C_6H_4(OCH_3)$ (p)	49,3	209	n-propanol acetonă (2:1)

-banda caracteristică vibraţiei de valenţă NH-asociat la 3320 cm^{-1}

Rezultatele determinărilor cantitative ale elementelor (menţionate în tabelul nr. II) au verificat structura dedusă prin sinteză pentru noii compuşi.

Confirmarea structurii chimice a fost făcută cu ajutorul analizei spectrale în IR, care a pus în evidență atît structurile de bază (difenilsulfonică și tioureidică), comune tuturor compușilor, cît și prezența radicalilor specifici fiecărui compus sintetizat.

De exemplu, în spectograma compusului nr. IX au fost puse în evidență următoarele benzi de absorbție caracteristice:

- gruparea sulfonil - SO_2 -, care se comportă ca o moleculă triatomică neliniară, este evidențiată prin trei benzi de absorbție corespunzînd celor trei vibrații fundamentale; astfel, la 1140 cm^{-1} se află banda corespunzătoare vibrației de valență simetrică, la 1280 cm^{-1} banda corespunzătoare vibrației de valență asimetrică, la 580 cm^{-1} a treia banda corespunzătoare vibrației de deformație a grupării sulfonil.

-benzile caracteristice vibrației celor două nuclee benzenice se află la 680 cm^{-1}.

-la 1480 cm^{-1} banda vibrației de valență C..C

-banda caracteristică vibrației de valență $\diagdown C{=}O$ situată la 1660 cm^{-1} (banda amidă I)

Tabelul II

Determinarea cantitativă a elementelor

Nr. comp	Formula moleculară	G.M.	C% t/e	Determinarea cantitativă		
				H % t/e	N % t/e	S % t/e
I.	$C_{18}H_{20}N_2O_3S_2$	376,49	57,42/57,17	5,35/5,62	7,74/7,32	17,03/17,36
II.	$C_{22}H_{28}N_2O_3S_2$	432,59	61,09/61,40	6,52/6,74	6,48/6,29	14,83/14,90
III.	$C_{20}H_{16}N_2O_3S_2$	396,48	60,58/60,28	4,06/3,87	7,06/7,25	16,17/16,32
IV.	$C_{26}H_{20}N_2O_3S_2$	472,57	66,07/66,18	4,26/4,06	5,92/6,15	13,57/13,38
V.	$C_{21}H_{18}N_2O_3S_2$	410,50	61,44/61,28	4,42/4,18	6,83/6,92	15,62/15,77
VI.	$C_{21}H_{18}N_2O_3S_2$	410,50	61,44/61,60	4,42/4,65	6,83/6,61	15,62/15,45
VII	$C_{21}H_{18}N_2O_3S_2$	410,50	61,44/61,20	4,42/4,68	6,83/6,58	15,62/15,87
VIII.	$C_{22}H_{20}N_2O_3S_2$	424,53	62,23/62,44	4,74/4,58	6,60/6,73	15,10/14,96
IX.	$C_{22}H_{20}N_2O_3S_2$	424,53	62,23/62,49	4,74/4,86	6,60/6,54	15,10/14,82
X.	$C_{21}H_{18}N_2O_3S_2$	426,50	59,13/59,29	4,25/4,08	6,57/6,71	15,03/15,18
XI.	$C_{21}H_{18}N_2O_4S_2$	426,50	59,13/59,30	4,25/4,05	6,57/6,38	15,03/14,87
XII.	$C_{21}H_{18}N_2O_4S_2$	426,50	59,13/59,35	4,25/4,42	6,57/6,31	15,03/14,82

t=teoretic e= experimental

-banda corespunzătoare vibrației de deformație a legăturii NH în planul legăturii aflată la 1580 cm^{-1} (banda amidă II suprapusă cu banda tioamidă B).

-banda de la 720 cm^{-1}, banda amidă V, corespunzătoare vibrației de deformație, perpendicular pe planul legăturii NH, suprapusă peste banda caracteristică nucleului benzenic vicinal trisubstituit.

-banda de la 740 cm^{-1} caracteristică nucleului benzenic vicinal trisubstituit

-banda de la 680 cm^{-1} atribuită nucleului benzenic monosubstituit.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

N-p-(fenilsulfonilbenzoil)/-N', N'-dietil-tioureea

La o soluție obținută prin dizolvarea la cald a 2,80 g (0,01 moli) clorură a acidului p-fenilsulfonilbenzoic în 25 ml acetonă anhidră se adaugă, după răcire, soluția a 0,76 g (0,01 moli) tiocianat de amoniu în 10 ml acetonă anhidră. Amestecul de reacție se fierbe la reflux 30 de minute, se răcește la temperatura camerei, după care se picură 0,73 g (1,03 ml)(0,01 moli) dietilamină în 10 ml acetonă anhidră. Se refluexează din nou o oră, apoi amestecul se toarnă peste aprox. 500 ml apă rece. Precipită o parte din produsul brut, iar pentru precipitarea totală a acestuia se lasă amestecul 24 ore la temperatura camerei. După izolare prin esorare, produsul obținut se purifică prin recristalizare din izopropanol. S-au obținut 1,33 g (Rdt = 35,4%) microcristale albe, strălucitoare, p.t. 128°C, solubile la rece în acetonă, DMF, DMSO, la cald în alcool metilic, alcool etilic, alcool propilic normal și izo, alcool butilic normal și izo, cloroform, etilenglicol, greu solubile în benzen, toluen, xileni, insolubile în apă.

Pentru sinteza compușilor II-XII s-a aplicat o tehnică de lucru similară celei menționate, folosind pentru fiecare caz cantitatea corespunzătoare de amină (0,01 moli).

CONCLUZII

În lucrare este prezentată sinteza a 12 compuși, tioureide N'-substituite ale acidului p-fenilsulfonil-benzoic.

Pentru fiecare compus în parte s-au stabilit condiții optime de reacție, în vederea obținerii unor randamente bune și au fost precizate principalele constante fizice.

S-a confirmat structura dedusă prin sinteză cu ajutorul analizei cantitative a elementelor constitutive și prin spectrofotometrie în IR

BIBLIOGRAFIE

1. MISSIR AL., ZOTA V., CHIRIȚĂ ILEANA, PETREA I.,STAN AL. - Farmacia, 1982, 30, 4, 225-229
2. MISSIR AL., ZOTA V., SOARE JEANA, CHIRIȚĂ ILEANA - Farmacia, 1984, 32, 1, 53-57
3. FROMM E., WITTMANN J., - Ber. 1908, 41, 2264
4. KO OK HYNN (C.A., 1979, 91, 23, 193177 r)
5. MEHTA K. J., PATRICH A.R. - J., Inst. Chem. India, 1978, 50 (4), 147, 149 (C.A. 1979, 91, 9, 74569 t)
6. DURANT S.J., SMITH G.N., SPICKETT R.C.W., WRIGHT S.H.B. - J. Med. Chem., 1966, 26
7. NURIDZHANYAN K.A., BULANOVA N.P., NESTEROVA L.M. - Zh. Org. Khem., 1967, 3, 2, 345-349.
8. NURIDZHANYAN K.A., KUZNETSOVA G.V., BULANOVA N.P., NESTEROVA L.M. - Biol. Aktiv. Soedin., 1968, 6, 290 (C.A. 1969, 71, 123768 e)
9. CHIRIȚĂ AL., CHIRIȚĂ ILEANA, MISSIR AL., - Rev. de Chimie, 1981, 32, 11, 11321
10. CHIRIȚĂ ILEANA, MISSIR AL., CHIRIȚĂ AL. - Rev. de Chimie, 1986, 37, 2, 157

Înființarea Societății Române de Istoria Farmaciei

Ca urmare a experienței obținute de mai multe generații, de-a lungul unui secol, la 13 IUNIE 1991, un grup de farmaciști cu preocupări istorice s-a desprins din Societatea de Istoria Medicinii și Farmaciei și a organizat Societatea Română de Istoria Farmaciei, cu statut propriu și personalitate juridică cu sediul în București.

De la început, societatea și-a propus, să grupeze pe toți cei cu preocupări de istoria farmaciei, să studieze principalele domenii ale profesiei, să dezvolte o mișcare amplă de istoria farmaciei. Societatea și-a mai propus să reprezinte această discipină în țară și peste hotare.

Primul comitet a fost ales astfel: Prof.dr. Marțian Cotrău (Iași), președinte, Prof. dr. I. Grecu (Cluj-Napoca) și Prof. dr. G. Racz (Tg. Mureș) vicepreședinți, Prof. dr. Em. Grigorescu (Iași), Conf. dr. Ana Carata trezorier și consilier, Șef lucr. dr. Paraschiva Bârză, dr. farmacist C. Iugulescu secretar.

Vestea înființării societății a fost transmisă în țară prin săptămînalul "Viața Medicală", iar în străinătate prin bunăvoința Societății de Farmacie din Franța, care prin buletinul său "Revue d'Histoire de la Pharmacie" a răspîndit știrea în toată lumea farmaceutică interesată.

Astfel, a apărut o a doua societate științifică românească, pusă la dispoziția iubitorilor de farmacie și istoria farmaciei.

C.I.

Semințele speciilor *Cuscuta campestris* Yunck și *Medicago sativa* L. -eventuale surse de substanțe reversoare

Viorica Istudor, Maria Alexandru, Mihaela Dinu, Constanța Frîncu
Laboratorul de farmacognozie, Facultatea de Farmacie București

Rezumat

Cercetările se încadrează în preocupările consecvente ale laboratorului de farmacognozie pentru valorificarea florei indigene, în acest caz urmărindu-se obținerea de substanțe inhibitoare, eventual reversoare, a unor tumori maligne în țesuturi normale.

S-au obținut extracte hidrofile din semințele speciilor *Cuscuta campestris* Yunck, *Medicago sativa* L. și din amestecul lor care, la testarea fitobiologică, au prezentat o acțiune antimitotică de tip cromatoclazic.

S-a elaborat un procedeu de izolare a fracțiunii active. Compușii obținuți au efect mitoclazic în concentrații homeopate (6.10^{-5}).

Summary

This study is part of a series of invstigations carried out by the Laboratory for Pharmacognosy, in view of an improved valorification of the local flora. In the present case the autors have attempted to obtain inhibiting substances, possibly reverting substances of malignant tumors to normal tissue.

Hydrophyllic extracts were obtained from seeds of species *Cuscuta campestris* Yunck and *Medicago sativa* L. , as well as from their mixtures, wich, upon phytobiological testing showed cytostatic activity of the cromatoclazic type. A

procedure was elaborated, for the isolation of the active fraction. The compounds that have been obtained have a mytoclastic effect in homeopathic concentrations (6.10^{-5}).

Plante medicinale
Citostatice

Problema utilizării terapeutice a substanțelor reversoare este în concordanță cu teoriile care susțin că malignizarea nu este o mutație genetică ci cel mult epigenetică și, în acest caz, procesul de cancerizare și reversare ar însemna blocarea-deblocarea, eventual translocația unor gene și nu modificarea structurii fundamentale a informației genetice. Reversarea este o cale naturală, sanogenă, de regenerare a organismelor pluricelulare, iar substanțele reversoare (de obicei acceptori și donori de electroni) sînt mai ușor suportabile de organismele cu un aparat imun deficitar (în cazul neoplaziilor avansate) decît citostaticele /6/.

Premisele acestui studiu le constituie: utilizarea speciilor de cuscuta (tortel) în medicina tradițională pentru ameliorarea unor forme de neoplasm; folosirea lor în homeopatie; abundență în culturi, semințele lor constituiind un deșeu la selecționarea materialului germinativ de *Medicago sativa* (lucernă) greu de separat, recunoscută fiind marea putere germinativă a cuscutelor, chiar după trecerea semințelor prin tubul digestiv al animalelor (factori de diseminare); varietatea constituenților chimici în diferite specii de cuscuta dintre care unii ar putea constitui substanțe reversoare deoarece se pot reduce sau oxida cu ușurință ; efectul mitoclazic de tip cromatoclazic semnalat la C. *trifolii* /10/.

Din cercetările anterioare reținem prezența următorilor derivați:

- kämpferolul în *C. reflexa* /15/ și *C. epithymum* /18/;
- quercetolul în *C. reflexa, C. trifolii* și *C. europaea* /14/;
- astragalina în *C. reflexa* /14/;
- miricetol și luteol în *C. reflexa* /14/;
- izoramnetol, azaleatol în *C. campestris* /11/;
- antociani și proantociani în *C. epithymum, C. lehmaniana* și *C. europaea* /14/;
- taninuri în *C. australis, C. trifolii, C. monogyna, C. lehmaniana* /14/, *C. europaea* /22/, acid galic în *C. racemosa. var. brasiliensis* .

- cumarine în *C. trifolii* (umbeliferonă şi herniarină) /10/;
- melilotozidă în *C campestris* /11/;
- saponozide triterpenice şi sterolice în *C. campestris* 11/, *C. trifolii, C. australis, C. lehmaniana, C. europaea* /16/;
- heterozide cardiotonice în *C. australis* şi *C. lehmaniana* /16/;
- fitosterol oestrogen în *C.europaea* /14/;
- β-carotenul în *C. campestris* /17/, *C. australis* /3/, γ-carotenul în *C. campestris, C. europaea, C. trifolii, C.reflexa, C. japonica* /17/;
- acid ascorbic în *C. glonovii* /9/;
- amide în *C. campestris*;
- alcaloizi de tip ergolinic (ergoclavina) -*C. lehmaniana, C.monogyna* /19, 20/;
- substanţe rezinoase în *C. reflexa, C monogyna, C. trifolii* /14/.

Dintre compuşii decelaţi în *Medicago sativa* care ar putea acţiona ca substanţe reversoare amintim: carotenul, vitaminele complexului B, vitaminele C, D, E şi K, substanţele oestrogene (cumestrol, medicagol, lucernol), saponozidele triterpenice (acizii medicagenici), substanţele amare /2, 4, 5, 12-13, 22/.

MATERIAL ŞI METODĂ

Amestecul seminţelor de cuscută şi lucernă rezultate la trierea materialului germinativ în anii 1986 şi 1987, provenite de la staţia de decuscutare din Alexandria (Jud. Teleorman) a constituit materialul nostru de studiu. Deşi separarea seminţelor celor două specii este extrem de anevoioasă, ambele avînd dimensiuni mici şi apropiate, pentru fundamentarea studiului ne-am desfăşurat cercetările asupra seminţelor separate pe specii.

Deoarece *Medicago sativa* L. poate fi parazitată de mai multe specii de *Cuscuta*, stabilirea identităţii plantei parazite a fost realizată cu ajutorul examenului macrosccopic, efectuat asupra unui grup de indivizi dezvoltaţi pe loturile cultivate cu lucernă, din care s-au selecţionat seminţele. Rezultatele au fost corelate cu descrierea din litereatură /23/.

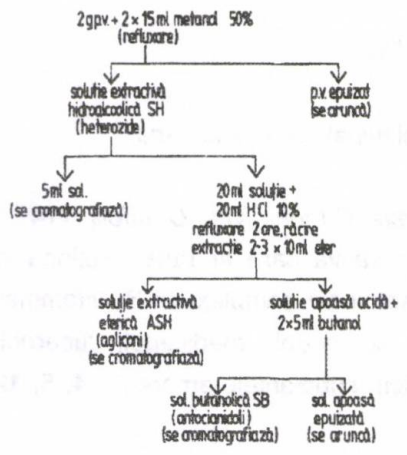
Compoziţia chimică s-a precizat cu ajutorul reacţiilor caracteristice efectuate asupra soluţiilor extractive eterice, metanolice şi apoase /4,5/.

Dintre compuşii identificaţi s-au separat cromatografic, prin CSS pe silicagel G Merck, derivaţii polifenolici, triterpenele şi proantocianii.

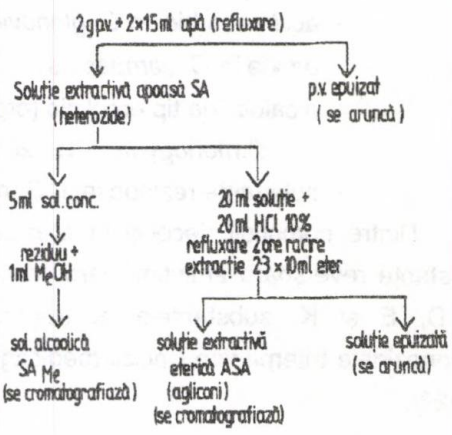
Ca fază mobilă s-a folosit: toluen - acetat de etil - acid formic, 5:4:1 /23/ pentru polifenoli; cloroform - acetonă, 8:2 /22/ și cloroform - metanol - apă, 65:35:10 /23/, cloroform /20/ - pentru triterpene; acid clorhidric soluție normală pentru proantociani /23/.

Soluțiile de analizat au fost preparate astfel ca unele să cuprindă heterozidele SA și SH, altele agliconii rezultați din hidroliza heterozidelor ASA, ASH, SB.

Schema I
Prepararea soluțiilor de analizat SH, ASH și SB



Schema II
Prepararea soluțiilor de analizat SA și ASA



Substanțele de referință au fost saponină standard, quercetol, rutozid.

Reactivi de identificare: UV, acid sulfuric - anhidridă acetică, 1:1 (pentru triterpene și steroli), potasă alcoolică și p-nitroanilina diazotată (pentru polifenoli) /23/.

Presupunînd că unii dintre constituenții prezenți în aceste semințe ar putea exercita o acțiune reversoare asupra unor formațiuni maligne, am efectuat și determinări fitobiologice (metoda Constantinescu - testul Triticum) /8/ cu extracte obținute din semințele fiecărei specii și din amestecul lor. Fracțiunea hidroflă dovedindu-se activă am considerat utilă elaborarea unui procedeu de obținere a unor constituenți. Ei au fost testați fitobiologic.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Compoziția procentuală a amestecului rezidual rezultat în urma decuscutării semințelor speciei *Medicago sativa* L. este cuprinsă în tabelul I.

Tabelul I

Compoziția semințelor reziduale de la trior

Componentul	Cantitatea în g	%
Semințe reziduale	1	100
Semințe de cuscută	0,75 - 0,80	75 - 80
Semințe de lucernă	0,18 - 0,21	18 - 21
Fer redus	0,02 - 0,04	2 - 4

La examenul macroscopic al semințelor de cuscută am constatat că sînt ovoidale, turtite, cu suprafețe unghiulare, scabre, cu hil conic avînd dunga pe linia hilului cît o treime din diametrul discului.

Lungimea este de la 1,3 - 1,5 mm, iar lățimea de 1 - 1,2 mm. Culoarea este cafeniu deschisă sau brună. Aceste caractere aparțin speciei *Cuscuta campestris* L..

Deși familia cuprinde un singur gen, în general, identificarea unei specii de cuscută este greu de realizat, din cele aproape 100, mai ales că au numeroase varietăți /23/.

La analiza chimică calitativă s-au decelat, din semințele speciei *C. campestris* Yunck: flavone, cumarine, ODP, proantociani, poliuronide, saponozide triterpenice, fitosteroli, carotinoide, rezine, oze, lipide, hidrocarburi, aminoacizi.

În semințele speciei *Medicago sativa* L. s-au identificat: flavone, cumarine, saponozide, fitosteroli, proantociani, poliuronide, lipide, oze, aminoacizi.

La separarea cromatografică, atenția ne-a fost reținută de spotul : R_f = 0,10 (SA și SH) și cel cu R_f = 0,98 (din ASA, SH, ASH) al polifenolilor prezenți în semințele ambelor specii studiate, care se comportă ca derivați cumarinici sau hidroacizi aromatici față de revelatorii utilizați de noi (fluorescență albastră-verzuie în UV, mai intensă după alcalinizarea cromatogramelor și cu o colorarea ușor gălbuie în vizibil; roșu - portocaliu cu p - nitroanilina diazotată).

Evidențiem multitudinea spoturilor ce apar în soluțiile agliconilor (ASA și ASH) cu R_f =0,46; 0,51; 0,54; 0,58; și 0,64 din cuscuta și 0,57, 0,73; 0,80 comune ambelor specii care au o comportare asemănătoare flavonelor (gălbui după alcalinizare, cu fluorescență cafenie în UV și de culoare galben-portocalie cu p-nitroanilina diazotată), dar care nu apar în soluția heterozidelor (SA, SH).

Cromatografierea soluției SB în acid clorhidric 0,1 N ne-a condus la obținerea unui singur spot (R_f =0,60) numai în cazul semințelor de medicago, roșu în mediu acid și albastru în mediu alcalin, ceea ce ne îndreptățește să afirmăm existența unui singur proantocian. Proantocianul n-a fost identificat în cuscuta.

Studiul cromatografic al saponozidelor în cloroform-acetonă a pus în evidență prezența a cinci derivați triterpenici (R_f = 0,02; 0,06; 0,15; 0,36; 0,96) în cuscută (SA), ultimul fiind comun ambelor specii.

În cloroform-metanol-apă din *Medicago sativa* L. și amestecul semințelor celor două specii au separat patru spoturi comune celor două soluții analizate (SA și ASA) cu R_f =0,20;0,32;0,78 și 0,88 și unul prezent doar în ASA și ASH (R_f =0,97). Presupunem că unele dintre acestea corespund acizilor medicagenici.

Nici unul din spoturile separate n-a prezentat aceași valoare R_f cu substanțele de referință.

Decelarea unor grupe de constituenți chimici comuni atît plantei gazdă cît și celei parazite ne îndreptățește să afirmăm că între cele două organisme, există o corelație metabolică, probabil și o acțiune farmacodinamică similară.

Eventuala acțiune antimitotică a semințelor studiate, am urmărit-o prin influența asupra alungirii radiculare și a filmului cariochinetic la plantulele de *Triticum vulgare* Mill. /8/

Soluția extractivă apoasă de *Medicago sativa* L. inhibă alungirea radiculară în toate concentrațiile testate de noi (5-1,33%).

La *Cuscuta campestris* inhibiția totală se observă la concentrațiile cuprinse între 5-1,66%. Sub această concentrație de 1,33% efectul inhibitor scade treptat apropiindu-se de valoarea martorului.

În cazul amestecului semințelor celor două specii inhibarea este asemănătoare cu cea a semințelor de cuscuta dar de o intensitate mai mare .

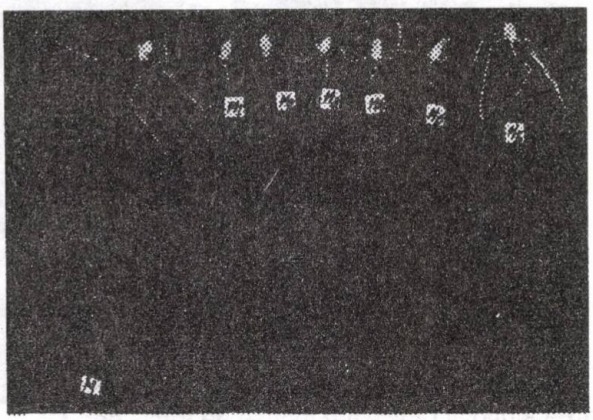


Fig. 1 Inhibarea alungirii radiculare indusă de semințele *Medicago sativa* L.

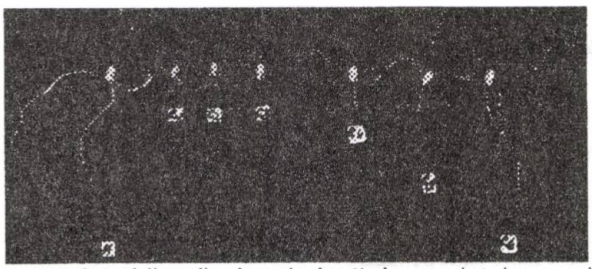


Fig. 2 Inhibarea alungirii radiculare indusă de semințele speciei *Cuscuta campestris Yunck*

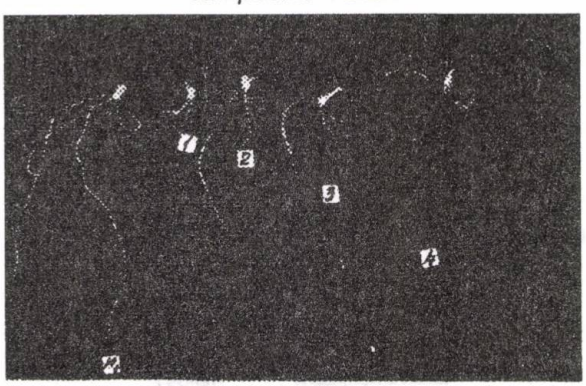


Fig. 3 Inhibarea alungirii radiculare indusă de amestecul semințelor celor două specii

Fracțiunea hidrofilă purificată Ma_2, izolată din amestecul de semințe, inhibă puternic creșterea radiculară la concentrații cuprinse între 1.10^{-3} - 6.10^{-5}.

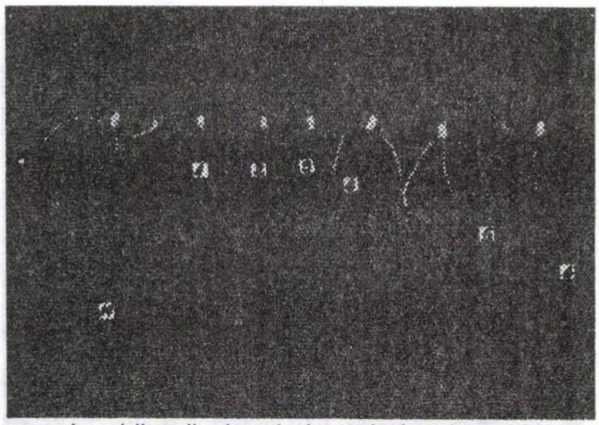
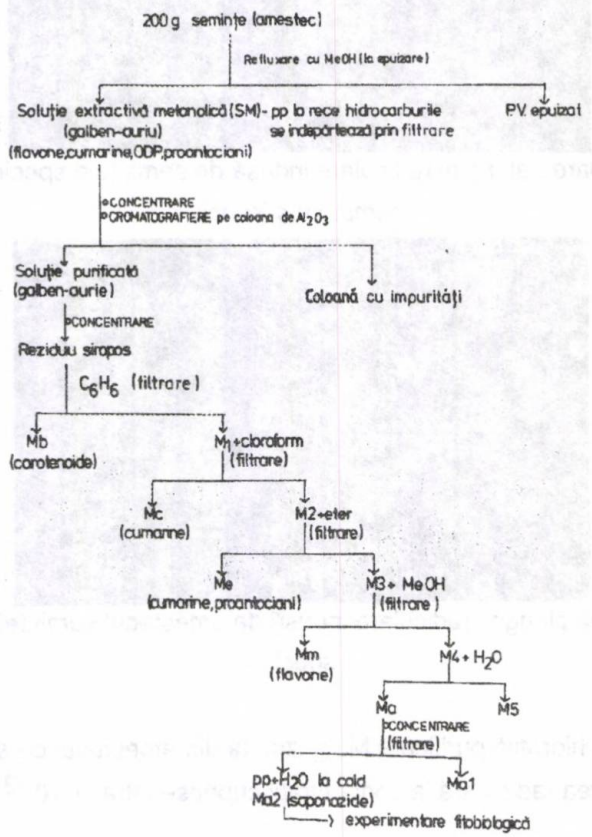


Fig. 4 Inhibarea alungirii radiculare indusă de fracțiunea Ma 2 (saponozide, poliholozide)

Schema III

Izolarea si purificarea fracțiunii Ma2



Observarea modificărilor suferite la nivel celular am făcut-o prin comparație cu proba martor în care apar fazele diviziunii cariokinetice normale (profaza, metafaza, anafaza și telofaza) .

Soluțiile de *Cuscuta campestris* experimentate au relevat modificări ale filmului mitotic constînd din: frecvente pseudometafaze, modificări ale nucleului (contur lobat); rare celule binucleate; inhibare de cineze. La soluțiile de *Medicago sativa* L. predomină efectul mitodepresiv, statmocinetic, numeroase membrane oblice, tropocineze, punți ana și telofazice, nuclei cu forme aberante, efect toxic .

Această deosebire de comportare corespunde unor constiuenți chimici diferiți. Cum analiza chimică cantitativă a semințelor de *Medicago sativa* ne-a permis decelarea unor cantități importante de proantociani în comparație cu cuscuta, presupunem că de unele modificări ale felului mitotic sînt direct răspunzători acești constituenți sau acizii medicagenici.

Amestecul semințelor celor două specii, așa cum rezultă din trior, a produs modificări de toate tipurile amintite mai sus, predominînd însă cele impuse de *Cuscuta campestris.*

Fracțiunea Ma_2 produce aceleași tipuri de tulburări ale mitozei în diluții homeopate (6.10^{-5}) fapt ce ne determină să presupunem o acțiune antimitotică de tip cromatoclazic.

CONCLUZII

Studiul întreprins ne-a permis obsevarea unui efect cromatoclazic în cazul ambelor specii, mai pronunțat la *Medicago sativa* L.

Deșeurile rezultate la decuscutarea semințelor de lucernă prezentînd acțiune antimitotică ar putea fi valorificate în scop terapeutic.

BIBLIOGRAFIE

1. Alfimova R.- Fiziol. Biokhim. Osob. Sath. Shekly Usoviyakh. Kirg., 1977, 42-45 cf. in C.A. 1979, 91, 120
2. Allard R.W.- Principles of Plant, Breeding 1960, J. Agricultural Res., 1935, 61, 471-477.
3. Bacearini A., Bertossi F., Baceri N.-Phytochemistry, 1965, 4, 2, 349-351.
4. Bickoff E.M. -Studies on the chemical and biological properties of coumestrol and related compounds. ARS-USDA Chemical Bulletin,1969, 1, 408.

5. Bodea C.- Tratat de biochimie vegetală,, Edit. Academiei Române, 1965 , vol. II, p. 1 132
6. Ciuştea Gh.- Substanţe reversoare în terapia şi profilaxia cancerului, în: Cancerul (Chimioterapia actuală), I. Chiricuţă (sub red.), p. 419-430, Litografia IMF, Cluj-Napoca, 1983.
7. Ciulei I.- Mehodology for Analisys of Vegetable Drugs, Min. Ind. Chimice, Bucureşti, 1982.
8. Constantinescu Gr. D., Retezeanu M., Oţeleanu R., Constantinescu M.- C.R. Sci, (Paris), 1962, 255, 1357.
9. Gopinath K.W., Sharma R.C., Kidwai A.R.- I. Sci. Ind. Res. (India), 1962, 21 B, 601-602 in C.A. 1963, 58, 7,134 c.
10. Istudor V., Ciulei I., Scarlet S., Drăcea M.-Farmacia, (Buc.), 1982, 30, 4, 231-235.
11. Istudor V., Predescu I., Popa E. şi colab.- Contribuţii la studiul chimic al speciei *C. campestris* şi influenţa plantei gazdă asupra metabolismului speciei parazite. Farmacia, 1984, 32, 3, 173-181.
12. Jurzysta M. Nowaki I.- Acta Agrobot., 1979, 32, 1, 13-17.
13. Krymanska J.- Pr. Nauk. Inst. Ochr. Rosl., 1983, 24, 2, 153-160, cf, in C.A 1985, 102.
14. Lushpa O.N., Atalikova F.M.- Izvestia Academii Nauk-Kazahskai, 1970, 8, 30-40.
15. Mahendra K.J., Rajendra K.M.- Indian J. Chem., 1963, 1, 11, 499-500.
16. Mishra P.C., Saxena J.R.- Indian J. Biochem. Biophys.,1971, 8, 1, 60-62.
17. Neamţu G., Bodea C.- Rev. Roum. Biochim., 1969, 6, 3, 227-231.
18. Pagani F., Ciarallo-Boll- Chim. Farm., 1974, 133, 1, 30-35.
19. Rahman G., Krishnan P.S.- Phytochemystry, 1971, 10 (D), 1 751-1 757, in C.A. 1971, 75, 126584 k.
20. Rimpler H., Kuhn H., Leuckert Ch.- Arch. Pharm., 1966 (5), 299, 422.
21. Singh D.V., Viswanathan- PIN. Tawari, K.K., Krishnah P.S.- Physiol. Plants, 1968, 21, 949-959.
22. Schopflin G., Rimpler H., Hänsel R.- Planta Med., 1966, 14 (4), 402-407.
23. Sumere C.F., Wolf G., Teuchy H. Kint J.- J. Chromatogr., 20, 48-60.
24. Wehmer C.- Die Pflanzenstoffe, Verlag von Gustav Fischer, Jena, 1929, vol. I, p. 536, vol. II, p. 1 014.
25. x x x - Flora R.P.R., vol. VII, p.160-181, Edit. Academiei R.P.R., Bucureşti, 1960.

Cercetări privind acţiunea unor principii activi vegetali în reacţii imunoalergice

Aurelia Cristea, Mioara Tănăsescu,

Adelina Platon-Mezdrea*

Facultatea de Farmacie Bucureşti, * I.C.S.M.C.F. Bucureşti

Rezumat:

Am cercetat acţiunea tomatinei, glucoalcaloid izolat din specia *Solanum lycopersicum* L., precum şi a principiilor activi extraşi în infuzii din speciile *Ocimum basilicum* L., *Poligonum aviculare* L. şi *Senecio barbarifolis* L. .

Metodele experimentale utilizate au fost: Şocul anafilactic şi intradermoreacţia la cobai, permeabilitatea capilară în papula histaminică la şobolan.

Summary

Authors studied the action of tomatin, a glucoalkaloid isolated from the species *Solanum lycopersicum* L., as well as of the active principles extracted in infusions from the species *Ocimum basilicum* L., *Poligonum aviculare* L. and *Senecio barbarifolis* L.

The experimental models used were the anaphylactic shock and the intradermoreaction in the rat, the capillary permeability in the histamine papule in the rat.

Alergie,antihistminice

Plante medicinale.

Cercetarea a fost determinată de unele date cunoscute din literatura de specialitate referitoare la speciile luate în studiu.

Astfel, sînt cunoscute pentru tomatină, glucoalcaloid izolat din specia *Solanum Lycopersicum* L. (tomate), acțiunile antihistaminică și antiinflamatoare /1,2,3,4,5/ .

De asemenea, s-a pus în evidență acțiunea antiinflamatoare a speciilor *Polygonum aviculare* L. (troscot), *Senecio barbarifolis* L. (cruciuliță) /6,7/ .

Tratamentul asociat cu infuzii din speciile *Polygonum aviculare* L. (troscot), *Senecio barbarifolis* L. (cruciuliță) și *Ocimum basilicum* L. (busuioc) a dat experimental rezultate promițătoare în rectocolita hemoragică (colita ulceroasă) cunoscută ca boală autoimună /8,9/ .

Ne-a interesat, prin urmare, să extindem studiul farmacodinamic experimental asupra acestor specii și să cercetăm eventuala lor acțiune în reacții imunoalergice.

În acest scop am utilizat trei modele experimentale: I. șocul antifilactic, ca boală imunoalergică de tip imediat, mediată prin histamină; II. intradermoreacția (IDR), ca reacție imunobiologică de tip întîrziat, mediată celular limfocitar; III. colorarea papulei histaminice, model ce investighează direct acțiunea asupra permeabilității capilare.

I. Acțiunea în șocul anafilactic la cobai

Am folosit 6 loturi a cîte 10 cobai masculi, sănătoși, în greutate de 280-320 g.

Imunizarea tuturor animalelor din loturile experimentale s-a realizat prin 3 administrări pe cale intraperitoneală a cîte 0,5 ml ovalbumină 2% /animal, la intervale de 48 ore.

S-au folosit următoarele loturi:

1. Lot tratat profilactic timp de 10 zile, consecutiv, cu cîte 0,75 mg tomatină /kg masă corporală i. p. și apoi sensibilizat cu ovalbumină 2%.
2. Lot tratat 6 zile, consecutiv, cu cîte 1,5 mg tomatină /kg masă corporală i. p., concomitent cu sensibilizarea cu ovalbumină.
3. Lot sensibilizat cu ovalbumină 2% și tratat cu cîte 1,5 mg tomatină /kg masă corporală administrată i. p. în două prize, cu o oră și respectiv cu 1/2 oră înainte de declanșarea șocului antifilactic.
4. Lot tratat 6 zile, consecutiv, cu cîte 50 mg hidrocortizon hemisuccinat /kg masă corporală i. p., concomitent cu sensibilizarea cu ovalbumină.

5. Lot sensibilizat cu ovalbumină și tratat cu cîte 50 mg hidrocortizon hemisuccinat /kg masă corporală i.p., în două prize, cu o oră și respectiv 1/2 oră înainte de declanșarea șocului anafilactic.

6. Lot martor, sensibilizat cu ovalbumină.

Rezultate. La toate cele 6 loturi, șocul anafilactic a prezentat un tablou simptomatic asemănător, cu aproximativ același grad de severitate.

S-a observat, doar la lotul tratat cu tomatină timp de 6 zile concomitent cu sensibilizarea și la cel tratat cu tomatină cu o oră și respectiv 1/2 oră înainte de declanșarea șocului anafilactic, o întîrziere a apariției letalității, dar nesemnificativă statistic.

II. Acțiunea în intradermoreacție (IDR) la cobai

Am folosit 4 loturi a cîte 10 cobai cu flancurile albe, sănătoși, în greutate de aprox. 300 g. Cobaii din cele 4 loturi experimentale au fost imunizați prin administrarea i. m. a cîte 0,2 ml amestec BCG și AFC (în volume egale)/animal. S-au folosit BCG (*Bacillus Calmette-Guerin*) 2 mg/2 ml diluat și AFC (*Adjuvant Freund Complet*) "Difco". Perioada de imunizare a fost de 30 de zile. Cu 6 zile înainte de practicarea intradermoreacției animalele din cele 4 loturi au fost tratate astfel :

1. lot tratat cu hidrocortizon hemisuccinat 25 mg /kg / zi i. p. timp de 6 zile înainte de IDR;
2. lot tratat cu tomatină 0,5 mg/kg/zi i. p. timp de 6 zile înainte de IDR;
3. lot tratat cu amestec de infuzii de troscot, busuioc și cruciuliță (T+B+C) 6% 3 ml /animal /zi p. o. timp de 6 zile înainte de IDR;
4. lot martor.

A doua zi după ultima administrare a produselor experimentale, pe flancurile epilate în prealabil ale cobailor din cele 4 loturi, s-a efectuat o intradermoreacție cu PPD. Pe fiecare flanc al unui cobai s-au practicat cîte două injectări intradermice cu cîte 0,1 ml PPD (10 U.I./ml). Estimarea intrademoreacției s-a făcut în ziua următoare prin aprecierea intensității reacției cutanate și prin măsurarea celor două diametre ale papulelor rezultate, cu care s-au calculat suprafețele de reacție la locul injectării. S-a efectuat, apoi, calculul mediilor suprafețelor și erorilor standard medii pentru fiecare lot și s-au evaluat statistic.

REZULTATE

Comparînd suprafețele medii rezultate la toate loturile tratate față de lotul martor sensibilizat și netratat, diferențele au fost semnificaitve statistic ($p<0,001$). Efectele de reducere a IDR la PPD experimentate procentual față de lotul martor au fost următoarele: 46,3% pentru infuziile T+B+C, 39,9% pentru tomatină și 37,4% pentru hidrocortizon hemisuccinat.

Tabelul I

Acțiunea în IDR la PPD, la cobai

Lot nr.	Tratament	Supraf.mm^2	± E.S.M.	p.	Dimensiunea IDR (%)
1.	Hidrocortizon hemisuccinat	88,8	8,7	< 0,001	37,4
2.	Tomatină	85,3	6,5	< 0,001	39,9
3.	(T+B+C)*	76,2	10,5	< 0,001	46,3
4.	Martor	142	6,5	-	-

* = Troscot, busuioc, cruciuliță - infuzie

Între lotul tratat cu hidrocortizon hemisuccinat și cele tratate cu tomatină și respectiv T+B+C diferențele nu au fost semnificative statistic ($p>0,05$).

III. Acțiunea asupra permeabilității capilare la șobolan

Am utilizat testul papulei produsă prin histamină administrată intradermic cîte 0,1 ml soluție 0,5‰ / o papulă. Șobolanii au fost în prealabil epilați pe flancurile laterale.

În ziua experienței, s-a injectat i.v. soluție albastru de tripan 1% cîte 0,25 ml /100 g masă corporală. După 90 de minute, s-a administrat s. c., la extremitatea superioară a zonei epilate, tomatina, în doză de 5 mg/kg masă corporală. După încă 90 minute, s-a injectat i. d. 0,1 ml soluție histamină $0,5\ ^0/_{00}$. Fiecărui animal i s-au produs cîte două papule, la cei doi poli ai zonei epilate.

S-a cronometrat timpul necesar pentru difuziunea albastrului de tripan și apariția coloratiei albastre, la nivelul papulei histaminice. Pentru fiecare șobolan s-a făcut media timpilor înregistrați la cele două papule. Am lucrat pe 3 loturi a cîte 12 șobolani masculi, în greutate medie de 125 g și anume:

1. lot tratat cu prometazină 10 mg/kg m. c., s. c.
2. lot tratat cu tomatină 5 mg/kg m. c., s. c.
3. lot martor tratat cu soluție fiziologică 0,9% NaCl, s. c.

Rezultate sînt înscrise în tabelul următor:

Tabelul II

Acțiunea în hipermeabilitatea capilară (papula cu histamină) la șobolan

Lot	Tratament	Timp de colorare mediu	± E.S.M.	p.	Scăderea hipermeab. %
1.	Prometazină	7,0 min.	0,84	< 0,005	42,8
2.	Tomatină	7,9 min.	1,00	< 0,02	61,5
3.	Martor	4,9 min.	0,40	-	-

Tomatina administrată 5 mg/kg masă corporală, s. c. a redus hiperpermeabilitatea capilară, indusă prin histamină, semnificativ ($p<0,05$) și anume cu 61,5% față de lotul martor. Prometazina a avut o acțiune ceva mai redusă și anume 42,8%.

CONCLUZII

Atît tomatina, glucoalcaloid izolat din specia *Solanum lycopersicum* L. (tomate), cît și principiile active extrase în infuzie din *Polygonum aviculare* L. (troscot), *Senecio barbarifolis* L. (cruciuliță) și *Ocimum basilicum* L. (busuioc), au avut la cobai acțiune semnificativă de diminuare a IDR la PPD, comparabilă cu cea a hidrocortizonului hemisuccinat.

În plus, tomatina a fost investigată și a avut efect de reducere a hiperpermeabilității capilare la nivelul papulei produsă prin injectarea i. d. a histaminei, efect mai evident față de prometazină.

Efectul în șocul anafilactic nu a fost semnificativ.

BIBLIOGRAFIE

1 . Schuster G. - F.M. , 1967, 5, 211, Appl. 1965, 8 ,12.

2 . Turova A. D., Seiffula Kh. I., Belykh M.S., Brotskii J.I.- U.S.S.R. 1972, 336, 023 (Cl. A. 61k)appl. 1960, 18, 8,(Chem. Abstr. Vol. 77, 1972, 52318u).

3. Fielderman R. B., Covacs B.A. - Br. J. Pharmacol., 1969, 37, 748-755.
4. Cristea Aurelia, Ionică A., Contz O., Roşculeţ E. - Contribuţii la izolarea tomatinei şi tomatidinei din specia Solanum lycopersicum L. şi punerea în valoare ca medicament, Al VII-lea Congres Naţional de Farmacie, Buc., 1979, 397.
5. Cristea Aurelia, Ionică A. Petrica M., Platon - Mezdrea Adelina, Ion Monica - Cercetări experimentale farmacologice asupra tomatinei izolată din specia Solanum lycopersicum L., Al VIII-lea Congres Naţional de Farmacie, Buc. 1984, 239.
6. Cristea Aurelia, Drăghici Liliana - Cercetări fitofarmacodinamice asupra speciei Polygonum aviculare L., Farmacia (Buc.) 1989, 3, 189-191.
7. Cristea Aurelia, Drăghici Liliana- Cercetări fitofarmacodinamice asupra speciei Senecio barbarifolis L., Farmacia (Buc) 1989, 4.
8. Cristea Aurelia, Drăghici Liliana- Cercetări farmacodinamice asupra speciei Ocimum basilicum L., Farmacia (Buc.) 1989, 2, 117-121.
9. Cristea Aurelia, Drăghici Liliana, Petrica M. - Cercetări experimentale, fitoterapeutice privind rectocolita hemoragică, Farmacia (Buc.) 1988, 1, 51-54.

Cercetări în vederea realizării unei noi baze hidrogelice de unguent

Aneta Verbuţă, Emil Dib El - Nabbout, N. Olaru*
M.Popa
Facultatea de Farmacie, Iaşi,
*Institutul de Chimie macromoleculară "P. Poni", Iaşi

Rezumat

Se studiază parametrii necesari în vederea realizării unei noi baze de unguent de provenienţă românească pentru aplicare în tehnologia farmaceutică autohtonă, atît la receptură, cît şi în industrie.

S-a folosit o carbometilceluloză (CMC - Na) de provenienţă românească, 3%, în soluţie conservantă, variindu-se cantitatea de glicerină de la 10 la 20%. S-a constatat că formula avînd CMC - Na de provenienţă românească , 3% şi glicerină 10% este superioară celorlalte formule experimentate.

Summary

The necessary parameters are under study in order to get a new Romanian hydrogelical ointment and to put into operation the autochthonous pharmaceutical technology, both at small and large industrial scale.

A Romanian carbomethilcellulose (CMC - Na - R) was used, 3%, in preserved solution, adjusting the quantity of glycerine from 10 to 20%. It was noted that the formula including the Romanian CMC - Na - R 3%, and a 10% glycerine is superior to other experienced formulas.

Bază hidrogelică de unguent

Carbometilceluloză

Industria de medicamente şi cosmetice din ţara noastră utilizează în prezent sortimente de carboximetilceluloză sodică cu denumirile comerciale: Tylose C, Edifas B, Ultraquellstoff, Dehidazol, Glycocellon, Hercules CMC, produse de numeroase firme străine: Bisterfeld, Boake, Henkel, Kalle /1/.

În ultimii ani există şi la noi în ţară preocupări pentru realizarea unor sorturi de CMC - Na cu diferite vîscozităţi. Dar, în literatura de specialiatate nu se întîlnesc studii tehnologico-farmaceutice pentru aceste sorturi de CMC.

Scopul lucrării de faţă este acela de a aprecia calităţile unui sort de CMC - Na de provenienţă românească (CMC - Na - R), în vederea aplicării lui în tehnologia farmaceutică de receptură şi industrială a unguentelor.

Pentru produsul din import, există numeroase raportări în literatură în ceea ce priveşte prelucrarea acestuia sub forma de bază de unguent. Astfel, Goldstein îl foloseşte uneori în concentraţie de 6%, alteori de 5% /2/ . Ca bază de unguent peliculogenă protectoare contra solvenţilor organici /3/, acest produs este utilizat în concentraţie de 8%.

Stănescu indică prelucrarea CMC - Na sub formă de bază hidrogelică de unguent în concentraţii cuprinse în intervalul 5 - 15% /4/.

MATERIAL ŞI METODĂ

Sortimentul de CMC - Na - R este tipul 6000 ce constituie elementul experimental care s-a gelificat în concentraţie de 3%, conform preformulărilor prezentate în tabelul I.

Tabelul I

Compoziţia preformulărilor de baze de unguent cu CMC - Na - R

Ingredientul	Formula (g)		
	A	B	C
CMC-Na-R	3	3	3
Glicerină	10	15	20
Soluţie conservantă (F.R. IX)	ad 100	ad 100	ad 100

Prepararea bazelor s-a făcut în condiţiile clasice de gelificare a CMC - Na, cu precizarea că la baza A s-a umectat mai întîi substanţa cu glicerina

prescrisă, în timp ce la celelalte formule glicerina s-a adăugat la sfîrşit. Ambalarea s-a realizat în cutii de material plastic, iar conservarea, la temperatura camerei.

În vederea aprecierii calităţilor de baze de unguent, s-a examinat aspectul macroscopic şi s-au determinat: pH-ul, indicele de extensibiltate, tensiunea limită de alunecare, reovîscozitatea; făcîndu-se totodată unele aprecieri biofarmaceutice privind cedarea şi difuzarea pasivă şi transportul activ transmembranar.

pH- ul bazelor de unguent a fost determinat în soluţia rezultată prin solvirea a 1 g unguent în apă distilată, cu pH - metrul electronic Radelkis.

Cercetările extensiometrice la unguente urmăresc să evalueze specific capacitatea de întindere, cînd acestea sînt supuse la acţiunea unor presiuni exterioare. În determinările noastre am utilizat extensiometrul preconizat de A Del Pozo /6/, în condiţiile tehnice conforme definiţiei indicelui de extensibilitate după J.M.Sunné /7,8/.

Calculul suprafeţei elipsoidale ocupate de unguent s-a făcut conform formulei date de Cerezo /9/.

Rezistenţa bazelor de unguent la întinderea pe piele sau mucoase s-a evaluat prin determinarea tensiunii limită de alunecare, folosind un dispozitiv reprodus după indicaţiile din literatură /10/; s-au calculat valorile tensiunii limită de alunecare, exprimate în dyne / cm^2.

Reovîscozitatea celor trei baze de unguent a fost evaluată prin determinarea tensiunii de forfecare în funcţie de viteza de forfecare, cu ajutorul unui vîscozimetru de tip Rheotest RV_2. Această variantă a fost determinată pe probe de 50 g unguent, menţinute la termostat la 25°C timp de 24 ore, folosind cilindrul S_3.

Capacitatea de cedare şi viteza de difuziune pasivă a cloramfenicolului în concentraţie de 2% din bazele de unguent luate în studiu a fost experimentată prin metoda microbiologică difuzimetrică, aplicînd pe medii însămînţate cu Bacillus subtilis 2589, cîte 0,03 g unguent.

Pentru a avea şi unele aprecieri ale biodisponibilităţii bazelor de unguent luate în lucru s-au făcut evaluări de transport activ prin metoda Ussing /11/.

Tehnica utilizată a fost următoarea: s-au aplicat pe faţa externă a pielii de broască, *in vivo*, aproximativ 0,01g unguent, s-a lăsat 30 minute după care

s-a spinalizat broasca şi s-au recoltat 2 cm^2 piele care s-a plasat în instalaţia de urmărire a transportului transmembranar de sodiu. Durata experimentării propriu-zise a fost de o oră, timp în care pielea nu s-a oxigenat.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Bazele de unguent cu CMC-Na-R au structură gelică, aspect omogen, sînt uşor filante şi filmogene.

pH-ul bazelor de unguent variază foarte puţin (între 6,75 şi 6,96) pe durata de conservare de 3 luni, indiferent de formula luată în studiu.

Valorile extensibilităţii sînt prezentate în tabelul următor:

Tabelul II

Indicii de extensibilitate ai bazelor de unguent cu CMC-Na-R (prevăzute în tabelul 1)

Baza de unguent	Indicele de extensibilitate (mm^2)				
	Proba				Media
	1	2	3	4	$\bar{x}$
Baza A	410	400	412	408	407,5
Baza B	484	480	478	476	479,5
Baza C	529	524	520	522	523,7

Din tabelul de mai sus se constată creşteri sensibile ale indicelui de extensibilitate de la baza A spre baza C. Comparativ cu unele baze grase /12/, valorile sînt mai reduse.

La încercările de determinare penetrometrică, la penetrometrul cu sistem electronic de comandă şi temporizare produs de IAUC Bucureşti, valorile penetrometrice la toate bazele de unguent cercetate sînt peste 400 grade penetrometrice (maxim de înregistrare a aparatului).

Valorile tensiunii limită de alunecare scad sugestiv, proporţional cu conţinutul în glicerină. Astfel, baza A are 851,9 dyne/cm^2, baza B are 590,6 dyne/cm^2, iar baza C are 329,9 dyne/cm^2. După 3 luni de conservare, probabil

datorită unei structuri gelice sistematice, valorile cresc uşor cu aproximativ 100 dyne/cm^2, la toate bazele studiate.

Sub aspectul reovîscozităţii, între cele trei formule de baze de unguent cu CMC-Na-R nu există deosebiri esenţiale, ele avînd aceeaşi dependenţă a tensiunii de forfecare de viteza de forfecare. În figura 1 este prezentată dependenţa vîscozităţii aparente funcţie de viteza de forfecare.

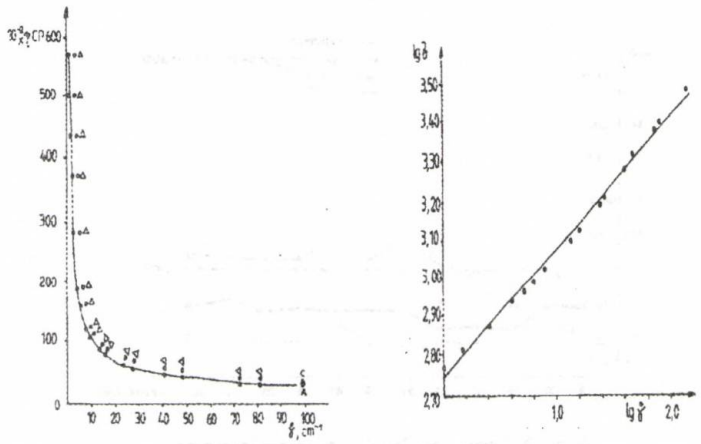


Fig. 1 Variaţia vîscovităţii aparente în funcţie de viteza de forfecare
Legenda :• - A, ◻ - B, Δ - C, reprezintă bazele de unguent A, B, C
Fig. 2 Dependenţa logaritmică a tensiunii de forfecare faţă de viteza de forfecare

Din reprezentarea logaritmică a tensiunii de forfecare în funcţie de viteza de forfecare (figura 2) s-au determinat indicele de consistenţă m=562,3 cP şi indicele de curgere n= 0,34. Această ultimă valoare, fiind subunitară, atestă o comportare tixotropă a bazelor de unguent.

Cedarea şi difuzia cloramfenicolului din bazele de unguent experimentate în condiţiile descrise mai sus au avut diametrele de inhibiţie, cuprinse între 47 şi 50 mm, pentru toate bazele de unguent. Nu sînt notabile diferenţele între tipurile de bază de unguent.

Rezultatele experimentale privind transportul activ al ionilor de sodiu prin pielea de broască pot fi urmărite în figura 3.

Curbele din figura 3 reprezintă valorile medii rezultate din prelucrarea matematică, statistică, a 10 valori individuale.

Curba martor este curba de referință, cele 3 baze de unguent putînd fi apreciate din punctul de vedere al inhibării sau favorizării acestui transport.

Din figura 3 se constată, de asemenea, că baza A favorizează transportul activ de sodiu prin celulele epiteliale ale pielii de broască, orientat dinspre fața externă spre cea internă. Bazele B şi C nu influențează acest transport, deci ar avea o comportare fiziologică.

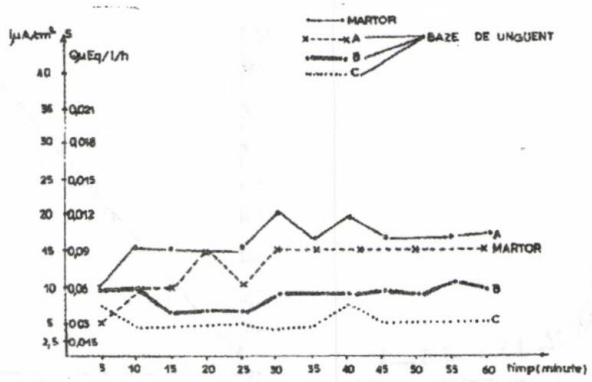


Fig. 3 Transportul transmembranar

CONCLUZII

1. Procentul de 3% CMC-Na-R în amestecurile hidroglicerinate experimentate de noi, prin care se realizează gel de consistență moale tipic bazelor de unguent, este mult redus față de cel întîlnit în raportările similare existente în literatura de specialitate, care folosesc CMC-Na din import.

2. Deşi conținutul în glicerină este semnificativ diferit în cele 3 preformulări de baze de unguent cu CMC-Na-R (în formula C este dublu față de formula A), nu se înregistrează diferențieri nete în cadrul controlului fizic de calitate în ceea ce privește aspectul macroscopic, pH-ul, caracteristicile extensiometrice, tensiunea limită de alunecare, reovîscozitatea, cedarea şi difuzia pasivă.

3. Transportul activ, transmembranar, prin pielea de broască, înregistrează o oarecare superioritate a bazei A.

4. Coroborînd concluziile anterioare cu aspectul economic, indicăm utilizarea bazei A pentru tehnologia farmaceutică de receptură sau industrială a unguentelor.

BIBLIOGRAFIE

1. Stănescu, V., Savopol, E., Substanțe auxiliare farmaceutice, Editura Medicală, București, 1969, 183, 188, 194
2. Goldstein, I. , J. Am. Pharm. Assoc. Pr. Ed. 1952, 13, 350
3. Adriana Popovici, Curs de dermofarmacie și cosmetologie, 1983
4. Stănescu, V., Tehnica farmaceutică, Editura Medicală, București, 1983, 307
5. x x x - Farmacopeea Română, Ed. IX, Editura Medicală, București, 1976
6. A. Del Pozo, Sunné, J.M. - a, Galenica Acta, 1955, 7
7. Sunné, J.M.-a, Extras XXI, Congresul Internațional de Științe Farmaceutice, Pisa, 4-8 septembrie 1961
8. Sunné, J.M.-a, Extras XXIII, Internationales Kongres des Farmaceutischen Wissenschaften Minister, 9-14 septembrie 1963
9. Cerezo, A. , Sunné, J.M.-a, Ass. Pharm. 1969, 10, 183, 217
10. Popescu, C. , Pîslărașu, Nadejda, Farmacia , București, 1965, p. 9, 67, 557
11. Baran Tr., Petrescu O., Iulia Vasiliu, Rusu V., Baciu, D., Lucrări practice de biofizică medicală, litografie I.M.F. , 1990
12. Aneta Verbuță, Teza de doctorat, I.M.F. Cluj- Napoca, 1975

Din relaţiile culturale farmaceutice Spania-România

În cadrul schimburilor reciproce cu diferite societăţi ştiinţifice farmaceutice europene am primit din Spania "ARS FARMACEUTICA", Revista de la Facultad de Farmacia, Universitad de Granada, Tomo XXXI, Nums 1-2,1990, 140 pagini.

Revista conţine 17 lucrări originale, avînd ca teme de studiu: determinări fizico-chimice ale unor compuşi vegetali şi chimici de sinteză,cercetări biochimice, lucrări ale departamentelor de chimie organică, chimie-fizică, farmacologie, fiziologie, biologie vegetală, biochimie, istoria farmaciei şi legislaţie farmaceutică

Peste 50% din lucrări sînt de chimie-fizică.

Revista poate fi consultată la biblioteca Facultăţii de Farmacie din Bucureşti, disciplina de Istoria farmaciei.

Tot în această bibliotecă a intrat şi publicaţia trimestrială "ANALES de la REAL ACADEMIA de FARMACIA", Madrid, vol, 58, nr.1, 1992, 159 pagini, cuprinzînd articole originale,scurte comunicări, informaţii.

În biblioteca disciplinei de Istoria farmaciei a aceleiaşi facultăţi se găsesc două anuare ale Academiei spaniole de Farmacie, nr.30 / 1977 şi nr.45/1992, unde sînt menţionaţi membri români: profesorii Al. Ionescu-Matiu, Petre Ionescu Stoian, Al.Mavrodin şi I.Ciulei.

Ana Carata

Acţiunea produsului Flavopar asupra regenerării ficatului după hepatectomie parţială pe şobolani albi

Bordas E. , Chindriş Elena*, Andronescu Ecaterina*
Institutul de Igienă, Sănătate Publică şi Cercetări medicale
*IMF Catedra de Botanică Cluj-Napoca

Rezumat

Produsul Flavopar, elaborat de colectivul nostru, în experiment subcronic de 75 zile, a prezentat efecte hepatoprotectoare în ciroza experimentală indusă cu tetraclorură de carbon. Aceste efecte au fost mult mai accentuate comparate cu rezultatele obţinute sub acţiunea derivaţilor flavonoidici /1,2,3/ .

Acţiunea Flavoparului s-a manifestat prin creşterea greutăţii ficatului, prin reducerea semnificativă a proliferării ţesutului conjunctiv, a infiltraţiilor celulare portale şi periportale şi prin creşterea numărului de hepatocite binucleate /3/ .

Pe baza acestor date experimentale, în lucrarea de faţă ne-am propus să urmărim, în experiment acut, acţiunea produsului Flavopar asupra regenerării ficatului pe şobolani albi, după hepatectomie parţială.

Summary

The "FLAVOPAR" product, elaborated by our team, as a subchronic experiment of 75 days, presented hepato- protecting effects on experimental cirrhosis induced by carbon tetrachloride. These effects were stronger in comparison with the results got under the action of the /1,2,3/ flavonoide derivates.

The action of "FLAVOPAR" was noticed by the increase of the liver weight, by a significant decrease of proliferation of the conjuctive tissue, of the cell portal and periportal infiltration and by an increase of the /3/ binucleus hepatocytes.

Based on these experiments, in the present work, we intended to keep under care an acute experiment, the action of the "FLAVOPAR" product on the liver regeneration of the white rat, after a partial hepatochtomisis.

Flavopar

Regenerare hepatică

MATERIAL ŞI METODĂ

Experimentele s-au efectuat pe 20 de şobolani albi, femele, cu greutate corporală iniţială medie de 252 ± 17 g., ţinuţi în condiţii de vivariu.

Animalele de experienţă au fost împărţite în două loturi a cîte 10 animale: I. Parţial hepatectomizat, netratat şi II. Parţial hepatectomizat tratat cu produsul Flavopar.

Înainte de hepatectomie, animalele au fost ţinute la post cu apă, timp de 24 ore.

Hepatectomia parţială s-a efectuat în narcoză cu eter la toate animalele luate în experiment - laparatomie, îndepărtarea lobului ventral mediu - în proporţie de 25,5 % (lotul I.), respectiv 30,4 % (lotul II.).

Produsul natural Flavopar s-a administrat per oral, zilnic, timp de 7 zile, în doze de 2,0 ml/animal, începînd din ziua intervenţiei.

La această specie de animale, ficatul după hepatectomie parţială regenerează în proporţie de 100%, în timp de 10 zile /6/. În scopul de a avea o bază de comparaţie, animalele au fost sacrificate după 7 zile de experiment.

După sacrificarea animalelor - în narcoză cu eter -, ficatul prelevat de la fiecare animal, a fost cîntărit (greutate reală finală), după care a fost fixat în formol 10%, iar secţiunile de 7 μ colorate cu hematoxilină- eozină.

Numărul hepatocitelor binucleate s-a urmărit cu ajutorul NETZ-micrometrului ocular de 25 mm^2, citindu-se 20 cîmpuri de pe fiecare preparat. Rezultatele au fost exprimate în nr. de hepatocite binucleate / 25 mm^2.

Gradul de regenerare al ficatului (după 7 zile), s-a calculat după formula elaborată de Higgins şi Andersen /5/ :

$$\text{Gradul de regenerare} = \frac{\text{Greutatea ficatului regenerat} - \frac{\text{Greutatea lobului îndepărtat}}{\frac{\text{Lobul îndepărtat \%}}{100}} - \text{Greutatea lobului îndepărtat}}{\text{Greutatea lobului îndepărtat}}$$

REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele privind regenerarea ficatului după hepatectomie parțială la animale martor, netratate, sînt prezentate în tabelul I și Fig. 1. La acest lot, greutatea medie inițială (teoretică) a ficatului a fost de 8,91 g. (100%). Din masa ficatului, prin hepatectomie parțială, s-a îndepărtat 2,28 g. (25,5%). Greutatea ficatului rămas *in situ* a fost de 6,63 g., reprezentînd 74,5% din greutatea inițială.

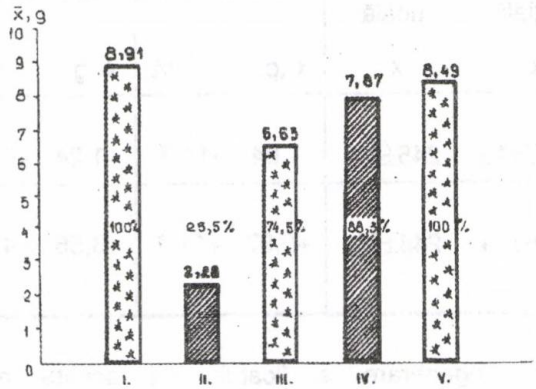


Fig. 1 Regenerarea ficatului după hepatectomie parțială la animalele martor, netratate

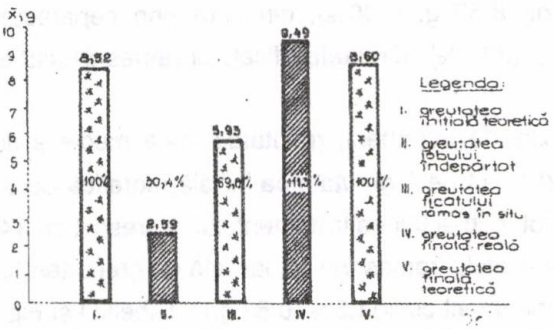


Fig. 2 Regenerarea ficatului după hepatectomie parțială la animalele tratate cu produsul Flavopar

După 7 zile de experiment, greutatea medie reală a ficatului prelevat la sacrificare, a fost de 7,87 g. (88,3%), față de greutatea teoretică inițială. La aceste animale netratate, greutatea ficatului a crescut în medie cu +13,8% (1,24 g.), față de greutatea ficatului rămas *in situ*, iar față de greutatea teoretică finală calculată de 8,49 g., a prezentat o scădere de -7,3% (-0,62 g).

Tabelul I.

Greutatea corporală şi regenerarea ficatului

Lotul	Greutatea corporală (g)		Diferenţă greut. iniţială teoretică - greut. finală reală		Diferenţă greut. ficat rămas *in situ* - greut. reală finală		Diferenţă greut. teoretică finală - greut. reală finală	
	iniţială	finală						
	$\bar{X}$	$\bar{X}$	$\bar{X}$,g.	%	$\bar{X}$,g.	%	$\bar{X}$,g.	%
Hepatectomizat, netratat	257±15	245±8,1	-1,04	-11,7	+1,24	+13,8	-0,62	-7,3
Hepatectomizat, tratat cu Flavopar	246±24	248±18	+0,97	+11,4	+3,56	+41,7	+0,89	+11,3

Gradul de regenerare a ficatului la aceste animale parţial hepatectomizate, netratate a fost de 0,55.

La animalele tratate cu produsul Flavopar, greutatea iniţială teoretică a ficatului a fost de 8,52 g. (100%), din care prin hepatectomie parţială s-a îndepărtat 2,59 g. (30,4%). Greutatea ficatului rămas *in situ* a fost de 5,93 g. (69,6%).

După 7 zile de tratament, greutatea reală medie a ficatului a fost de 9,49 g., depăşind cu +11,4% greutatatea iniţială teoretică de 8,52 g. Greutatea ficatului la acest lot, sub acţiunea tratamentului, a crescut cu +41,7% (+3,56 g.), faţă de greutatea ficatului rămas *in situ*, iar faţă de greutatea teoretică calculată după 7 zile de experiment cu +11,3% (0,89 g.) . Tabelul I şi Fig. 2.

La acest lot parţial hepatectomizat, tratat cu produsul Flavopar, gradul de regenerare al ficatului a fost de 1,37, depăşind de aprope 2,5 ori valoarea obţinută la lotul martor, hepatectomizat, netratat. Tabelul II.

La examenul histologic, ficatul animalelor parţial hepatectomizate, netratate, după 7 zile de experiment a prezentat un aspect normal, cu semne evidente de regenerare. Numărul hepatocitelor binucleate la acest lot netratat, a fost de 2,00 ± 0,4/25 mm^2, faţă de 1,25 ± 0,2/25 mm^2, observat în lobul îndepărtat cu ocazia hepatectomiei parţiale la începutul experimentului (tabelul II. şi Fig. 3).

Tabelul II.

Gradul de regenerare a ficatului și numărul hepatocitelor binucleate

Lotul	Gradul de regenerare	Nr. hepatocite binucleate/25 mm^2
Martor	-	1,25±0,2
Hepatectomizat netratat	0,55	2,00±0,4
Hepatectomizat tratat cu Flavopar	1,37*	3,37±0,6*

*creștere semnificativă față de lotul martor, respectiv față de lotul hepatectomizat netratat

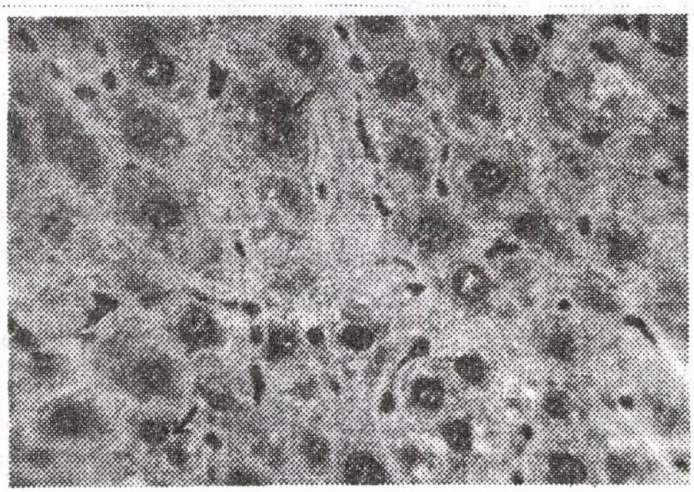


Fig. 3 Ficat de șobolan parțial hepatectomizat, netratat, cu aspect normal și cu semne evidente de regenerare. Colorație hematoxilină-eozină, X-400.

Animalele tratate cu Flavopar timp de 7 zile, după hepatectomie parțială, au prezentat la nivelul ficatului o structură normală, cu semne accentuate de regenerare, mult mai evidente comparativ cu lotul hepatectomizat netratat. Regenerarea a fost difuză în ficat, mai accentuată în regiunile subcapsulare. Numărul hepatocitelor binucleate, la aceste animale tratate, a fost de 3,37 ± 0,6/25 mm^2 (tabelul II).

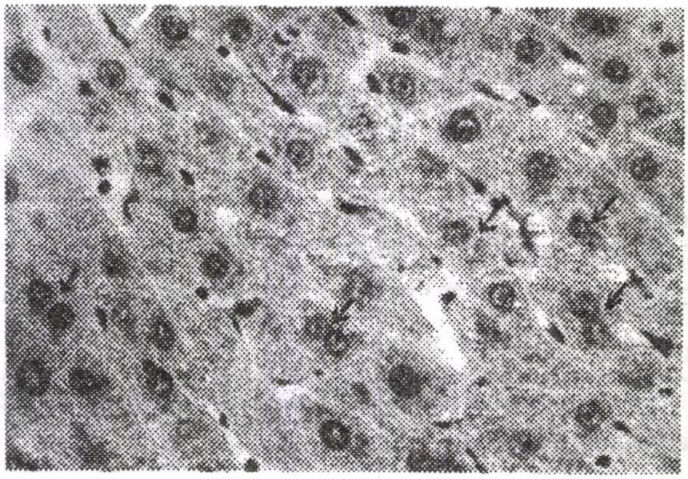


Fig. 4 Ficat de şobolan parţial hepatectomizat, tratat cu Flavopar, cu semne accentuate de regenerare, cu înmulţirea hepatocitelor binucleate. Coloraţie hematoxilină-eozină, X-400.

Rezultatele noastre anterioare obţinute cu produsul Flavopar în ciroză experimentală, indusă cu tetraclorură de carbon pe şobolani albi, manifestate prin reducerea accentuată a modificărilor caracteristice cirozei (reducerea semnificativă a proliferării ţesutului conjunctiv, al infiltraţiilor celulare portale şi periportale, cu înmulţirea hepatocitelor binucleate), se pot explica probabil prin efectul hepatoprotector şi regenerativ al produsului.

Efectul regenerativ al Flavoparului la nivelul ficatului după hepatectomie parţială (30,4%), s-a manifestat prin creşterea cu +41,7% a greutăţii ficatului după 7 zile de tratament, faţă de greutatea ficatului rămas *in situ*, cu +11,4%, faţă de greutatea teoretică iniţială, prin creşterea de aproape 2,5 ori a gradului de regenerare, precum şi prin apariţia într-un număr semnificativ crescut de hepatocite binucleate.

Acţiunea hepatoprotectoare şi regenerativă a produsului studiat în această lucrare se poate atribui probabil conţinutului în principii active: polifenoli vegetali, acizi triterpenici, colină /4/, constituind un "complex natural", cu acţiune benefică asupra regenerării celulelor hepatice lezate.

CONCLUZII

Produsul Flavopar, administrat per oral timp de 7 zile, în doze de 2,0 ml/zi la şobolani albi parţial hepatectomizaţi, prezintă efecte regenerative,

manifestate prin creşterea semnificativă a ficatului, şi gradului de regenerare, precum şi prin creşterea accentuată a numărului de hepatocite binucleate.

Acest efect regenerativ al produsului, probabil, se poate atribui în mare parte polifenolilor vegetali şi colinei care intră în compoziţia complexului natural Flavopar.

BIBLIOGRAFIE

1. Bordas E., Andronescu Ecaterina, Petcu P. Acţiunea antioxidanţilor flavonoidici în hepatita acută toxică experimentală. Farmacia 1990, 3-4,15-22
2. Bordas E., Andronescu Ecaterina, Chindriş Elena. Acţiunea derivaţilor flavonoidici în ciroza experimentală indusă tetraclorură de carbon pe şobolani albi. Farmacia (sub tipar).
3. Bordas E., Chindriş Elena, Andronescu Ecaterina. Acţiunea extractului de Crategus fructus în ciroza experimentală indusă cu tetraclorură de carbon pe şobolani albi. Farmacia (sub tipar).
4. Gábor M. - Abriss der Pharmakologie der Flavonoiden. Akad. Kiadó, Budapest, 1975.
5. Higgins G. M. , Andersen R. M. Arch. Path., 1931 12, 186.
6. Kovács A. A kisérleti orvostudomány vizsgáló módszerei. Akad. Kiadó, Budapest, 1957.

De la Societatea Română de Istoria Farmaciei

În zilele de 9 şi 10 octombrie 1992, s-a ţinut la Bucureşti, în localul Facultăţii de Farmacie, prima reuniune stiinţifică anuală de istoria farmaciei, organizată de Societatea Română de Istoria Farmaciei.

În ordinea de zi au fost înscrise 23 comunicări, din care au fost susţinute 20. Temele principale au fost: "Farmacii, Farmacişti şi Varia".

Întîlnirea a programat şi o expunere cu exemplificări practice, cu subiectul: "Valorificarea moştenirii unui om de ştiinţă", adică lucrările necesare pentru sistematizarea şi compactarea tuturor documentelor rămase în urma sa, spre a fi conservate şi apoi puse la dispoziţia cercetătorilor.

La reuniune s-au susţinut comunicări importante: Din istoricul Învăţămîntului farmaceutic din Cluj (Prof.dr. I.Grecu), Farmacia "La Şarpe" din Beiuş (Prof.dr. M. Cotrău), Din istoricul farmaciilor din Transilvania (Farm. T. Paveleanu), Spiritualitatea farmaceutică şi emblemele farmaciilor în secolul al XIX-lea (Conf.dr.Ana Carata), Primele farmacii din Bucureşti (Şef lucr. dr. Paraschiva Bârză), Consideraţii asupra începutului industriei farmaceutice româneşti (Dr.Chim.Constanţa Rizescu şi colab.), Retrospectiva Farmaciei 46 Bucureşti (Farm.V.Pleocă) ş.a.

Reuniunea s-a bucurat de prezenţa a numeroase cadre didactice şi din farmaciile publice.

În cadrul reuniunii s-a desfăşurat şi adunarea generală a societăţii cu darea de seamă a activităţii de la înfiinţare pînă la zi.

În plen, au fost primiţi în unanimitate doi noi membri de onoare: D-l farmacist Guido Fabritius (Germania) şi dr. fil. Hans-Rudolf Fehlmann (Elveţia), farmaco-istorici.

Manifestarea a fost sponsorizată de firma "Angefarm" Aleşd (Dr.farm. Gh. Mermeze).

Intreaga manifestare s-a bucurat de succes.

C. I.

Contribuţii la analiza dihidralazinei (Nota I)
Reacţia de precipitare cu heteropoliacizi

Crina-Maria Popa, Ioana Prodan
Lab. de chimie analitică Facultatea de Farmacie Bucureşti,

Rezumat

Lucrarea se referă la studiul analitic al reacţiei de precipitare a dihidralazinei cu unii heteropoliacizi.

S-au studiat condiţiile de reacţie, s-a determinat compoziţia cantitativă a elementelor constitutive, s-au efectuat spectrele în IR, analiza termică şi gravimetrică a precipitatelor obţinute.

Summary

The papers deals with the analytical study of the precipitated reaction of the dihydralazine with some heteropoliacides.

The condition of reaction has been studied, the quantitative composition of the constitutive elements has been also studied, there have been done the spectra in IR, the thermical and gravimetric analysis of the resulted precipitates.

Hidralazina
Heteropoliacizi

Dihidralazina (sulfatul de 1,4-dihidrazinoftalazina)-folosită în tratamentul hipertensiunii arteriale, avînd ca indicaţii de elecţie azotemia, toxemia gravidică şi glomerulo-nefrita acută, este substanţa activă din preparatul industrial Hipopresol.

Există o bogată literatură de specialitate referitoare la proprietățile farmacologice ale substanței (este studiată din 1945 /1,2,3/), ca și la posibilitățile de identificare determinare cantitativă. Un studiu analitic detaliat asupra substanței au efectuat prof. dr. Elena Curea și prof. dr. Ioan Grecu /4-9,11-15/ .

Cele mai importante metode de determinare cantitativă citate în literatură au la bază însușirile imprimate substanței de prezența grupărilor hidrazinice pe nucleul benzopiridazinic. Dihidrazinoftalazina manifestă astfel un puternic caracter reducător folosit la determinarea cantitativă prin variate metode redoxometrice /4,5,16,17,18/, iar grupările hidrazinice determină funcția bazică a substanței, direct titrabilă în mediu apos și anhidric /21,22/ și capacitatea de a participa la formarea de combinații complexe, funcționînd ca ligand bidentat. Această însușire a permis instituirea a numeroase și foarte variate metode de dozare /6-15,19,20/.

În cercetările efectuate, am avut în vedere caracterul acido-bazic al dihidralazinei. Ionul protonat, caracterizat prin volumul său mare, prezintă însușirea de a forma cu anioni voluminoși cum sînt heteropoliacizii, combinații complexe cu o solubilitate foarte mică în mediul de reacție.

Am luat în studiu reacțiile de precipitare ale dihidralazinei cu unii heteropoliacizi (dodecawolframosilicat de tetrahidrogen și dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen), urmărind să stabilim condițiile optime pentru precipitarea cantitativă și posibilitățile de folosire ale reacțiilor de precipitare la determinarea cantitativă.

Prepararea complecșilor dihidralazinei cu heteropoliacizi

Dihidrazinoftalazina, în reacție cu acizii silicowolframic și silicomolibdenic, în urma procesului de protonare a atomilor de azot din grupările hidrazinice, formează acidul conjugat care funcționează ca un cation amoniu substituit cu volum mare, determinînd reacția de precipitare cu anionii silicowolframat și silicomolibdat, cu formarea unor combinații greu solubile, cu o compoziție unitară, stabilită.

MATERIAL ȘI METODĂ

Reactivii necesari:

- heteropoliacid (acid silicowolframic sau acid silicomolibdenic)- soluție apoasă 3%;

- acid clorhidric - soluție 2 N

Tehnica de lucru

Se dizolvă 0,3 g substanță în 50-100 ml apă distilată, acidulîndu-se cu 10-15 ml acid clorhidric. Se precipită la temperatura camerei cu o soluție de heteropoliacid, adăugată în porțiuni mici, sub continuă agitație, pînă cînd reacția este cantitativă.

Precipitatul se lasă în repaus aproximativ o oră, pentru a obține cristale cît mai bine formate, apoi se separă prin filtrare, folosind un creuzet filtrant G_4. Se spală cu o soluție saturată de precipitat pînă cînd apele de spălare nu mai dau reacția pentru anionul Cl^-, după care precipitatul se usucă în vid.

Produșii de reacție obținuți: dodecawolframosilicat de dihidralazină, precipitat alb-gălbui și dodecamolibdosilicat de dihidralazină, precipitat alb-verzui, au fost analizați determinîndu-se cantitativ elementele componente, comportarea termică și spectrală.

Determinarea compoziției cantitative a elementelor

Rezultatele obținute la determinarea cantitativă a elementelor din silicowolframatul și silicomolibdatul de dihidralazină, ținînd cont de proporția părții organice în masa precipitatelor, sînt apropiate de valorile teoretice calculate (tabelul I).

Tabelul I

Produși	C %		H %		N %	
	calculat	găsit	calculat	găsit	calculat	găsit
Silicowolframat de dihidralazină	5,89	6,12	0,74	1,20	5,15	5,47
Silicomolibdat de dihidralazină	8,72	8,84	1,09	1,90	7,62	7,98

Analiză termică

Analiza termică s-a efectuat la un derivatograf J. Paulik, F. Paulik, L. Erday, M.O.M. Budapesta, atît asupra substanței ca atare, cît și asupra produșilor de reacție, cu heteropoliaciziii, determinîndu-se curbele TG, DTA, DTG.

Derivatograma dihidralazinei (Fig. 1) executată pe 0,075 g substanță în creuzete de platină, cu o viteză de creștere a temperaturii de 10^o C pe minut,

termocuplurile fiind din Pt/Rh, iar sensibilitățile fiind pentru curba TG de 200, pentru DTA de 1/15, iar pentru DTG de 1/10, indică pe curbele TG și DTG menținerea masei constante pînă la 60° C. Creșterea temperaturii peste această valoare este însoțită de o scădere a masei cu 10 mg. ceea ce reprezintă o pierdere de 13,3% din cantitatea de substanță. Concomitent are loc un fenomen endoterm cu maxim la 90° C, ceea ce ne-a permis să atribuim această variație de masă pierderii celor două molecule de apă din sulfatul de dihidralazină. De la 110° C curbele TG și DTG reintră în palier orizontal pînă la 243° C cînd începe descompunerea substanței organice.

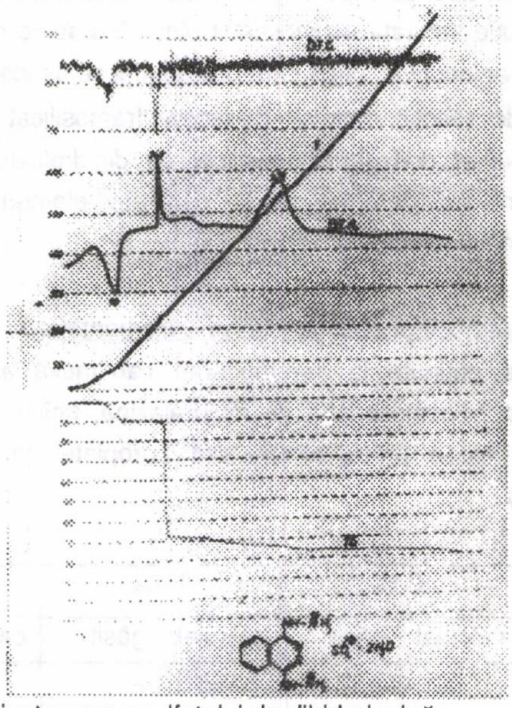


Fig. 1 Derivatograma sulfatului de dihidralazină

F.R. IX indică un interval de topire între 243-248° C cu descompunere evidențiată de un puternic și abrupt efect exoterm pe curba ATD. La 600° C arderea substanței este terminată, înregistrîndu-se un maxim la 530° C. La efectuarea analizei termice a silicowolframatului de dihidralazină, s-a luat în lucru 0,228 g precipitat, folosind sensibilitățile de 200 pentru TG, 1/15 pentru DTA și 1/5 pentru DTG.

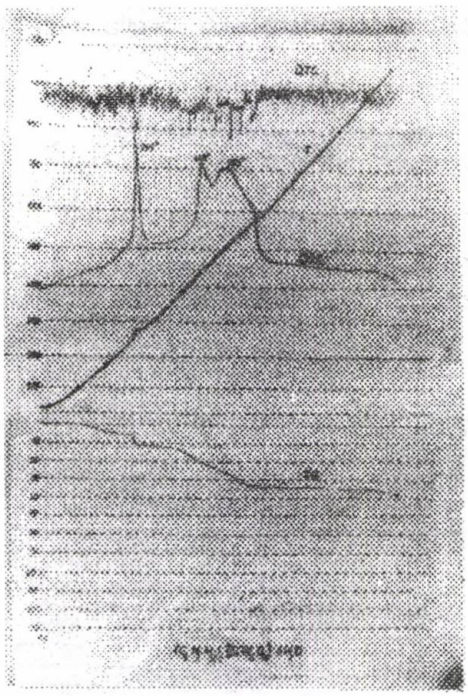


Fig. 2 Derivatograma silicowolframatului de dihidralazină

Descompunerea termică a substanței este prezentată în Fig. 2. Se constată că masa precipitatului se menține constantă pînă a 100° C, cînd începe o pierdere lentă în greutate de 2,65% pînă la 240° C. La 260° C curba DTA înregistrează un maxim exoterm, însoțit de încă de o pierdere de 1,75% din greutatea inițială. Apoi pînă la 340° C curbele TG și DTG înregistrează din nou paliere orizontale, corespunzătoare unei mase constante. În intervalul 340-590° C pe curba DTA se observă două maxime exoterme la 450° C și 525° C atribuite arderii substanței organice cu modificările corespunzătoare ale curbei DTG și care reprezintă pe curba TG o pierdere în greutate de aproximativ 8,75% . De la 590°C curbele TG și DTG înregistrează paliere orizontale, în final cîntărindu-se un reziduu de 0,191 g.

Coroborînd cele trei curbe (Fig. 3) TG, DTA și DTG obținute la descompunerea termică a silicomolibdatului de dihidralazină pe 0,136 g substanță păstrînd condițiile de lucru folosite la derivatografierea silicowolframatului de dihidralazină, se constată că masa se menține constantă pînă la 100° C, după care curba TG înregistrează o pierdere lentă de masă de circa 7,35% pînă la 210° C însoțită de descompunere exotermă cu maxim la

200° C. Pînă la 265° C masa se menține constantă. Creșterea în continuare a temperaturii pînă la 510° C este însoțită de variația masei cu circa 16,17% . În

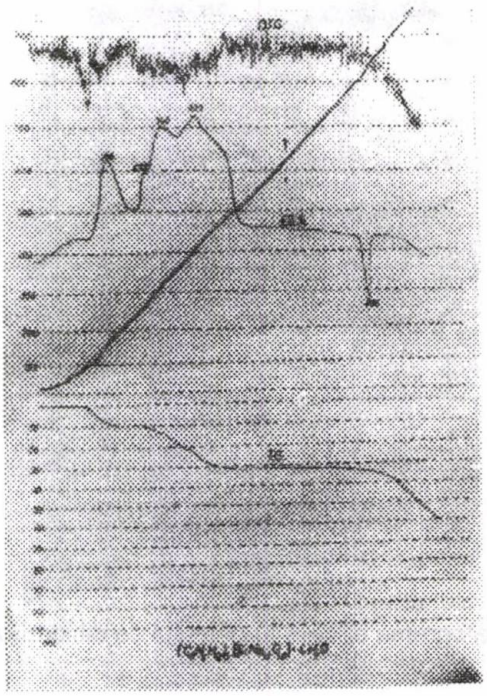


Fig. 3 Derivatograma silicomolibdatului de dihidralazină

acest interval se constată pe curba DTA fenomene exoterme cu maxime la 290° C, 340° C și 425° C. De la 500° C pînă la 700° C masa nu mai înregistrează modificări. De la 700° C curba TG variază la început lent și apoi tot mai accentuat pînă la 960° C cînd se termină programul de înregistrare. În acest interval se constată un puternic efect endoterm la 800° C.

Analiza spectrală

În vederea confirmării formulelor moleculare ale precipitatelor s-au realizat spectrele în IR ale sulfatului de dihidralazină (Fig. 4) ale celor doi produși de reacție ai acesteia cu acidul silicowolframic și acidul silicomolibdenic (Fig. 5 și 6). De asemenea, s-au înregistrat spectrele în IR pentru cei doi heteropoliacizi.

Determinările s-au efectuat la un spectrofometru IR 71 folosind tehnica pastilării în KBr. Înregistrarea s-a făcut în domeniul 4000-700 cm^{-1}.

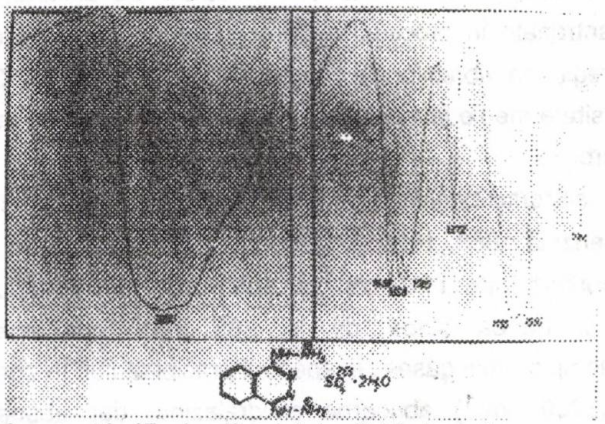


Fig. 4 Spectrul în IR al sulfatului de dihidralazină

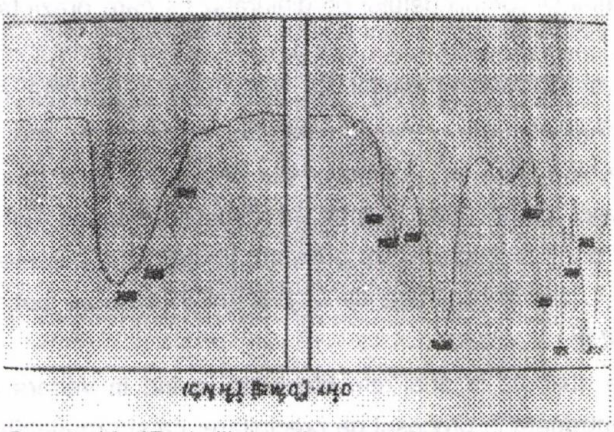


Fig. 5 Spectrul în IR al silicowolframatului de dihidralazină

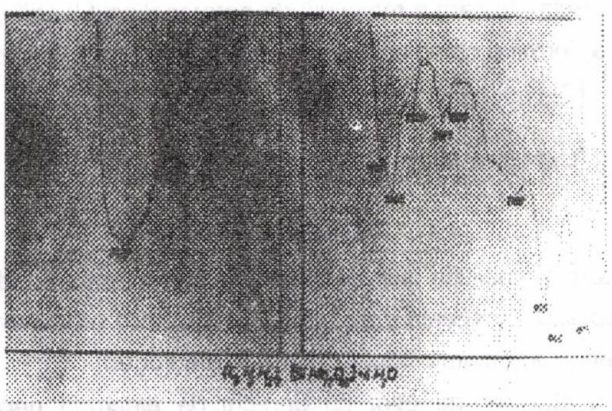


Fig. 6 Spectrul în IR al silicomolibdatului de dihidralazină

Comparînd spectrul IR al silicomolibdatului de dihidralazină cu cel al substanţelor antrenate în procesul de precipitare se constată că în zona de amprentă, în regiunea vibraţiilor de valenţă C-C şi C-N ca şi N-O se află două benzi de intensitate medie la 1700 cm^{-1} şi 1645 cm^{-1}, la valori la care materiile prime nu absorb.

Acidul silicomolibdenic are o bandă la 1622 cm^{-1}, iar dihidralazina prezintă trei benzi la 1668, 1628 şi 1585 cm^{-1}. Se remarcă de asemenea, că banda lată cuprinsă între 1110 cm^{-1} şi 1065 cm^{-1} din spectrul sulfatului de dihidralazină şi banda slabă de la 865 cm^{-1} din spectrul acidului silicomolibdenic nu se mai găsesc în spectrul precipitatului. În zona vibraţiilor de valenţă NH (3200 cm^{-1}) absoarbe dihidralazina, dar absoarbe şi acidul silicomolibdenic (3400 cm^{-1}), fapt care nu permite tragerea unor concluzii asupra spectrului silicomolibdatului de dihidralazină care prezintă o bandă lată la 3450 cm^{-1}.

Spectrul silicowolframatului de dihidralazină prezintă acelaşi tip de modificări, cu deosebirea că prezintă o bandă foarte intensă, lată, la 1435 cm^{-1}.

Silicowolframatul şi silicomolibdatul de dihidralazină nu sînt solubili în solvenţii organici uzuali. Sînt solubili în dimetilformamidă (DMF). În acest solvent, cele două substanţe nu prezintă absorbante caracteristice nici în domeniul vizibil, nici în regiunea de la 280 nm în care se pot face citirile în ultraviolet în DMF.

Datele obţinute în analizele efectuate, avînd în vedere complexitatea substanţelor antrenate în procesul de precipitare, ca şi proprietăţile lor, precum şi determinări gravimetrice, ne-au permis să atribuim celor doi compuşi următoarele formule , în care o moleculă de heteropoliacid leagă două molecule de dihidralazină, formînd combinaţii de tip sare (complecşi prin asociere ionică).

$$[C_8N_6H_{12}]_2\ [SiW_{12}O_{40}]\ 4\,H_2O$$

$$[C_8N_6H_{12}]_2\ [SiMo_{12}O_{40}]\ 4\,H_2O$$

CONCLUZII

Caracterele analitice ale dihidralazinei au permis studiul analitic al reacţiei de precipitare a acesteia cu unii heteropoliacizi (dodecawolframosilicat de tetrahidrogen şi dodecamolibdosilicat de tetrahidrogen) .

Datorită atomilor de azot cu perechi de electroni neparticipanţi din grupările hidrazinice, dihidralazina formează săruri cu diverşi acizi, comportîndu-se ca o bază diprotică. Acest caracter intrinsec acido-bazic,

imprimat de atomii de azot uşor protonabili conferă dihidralazinei capacitatea de a forma combinaţii greu solubile, complecşi prin asociere ionică, cu reactivi care conţin în molecula lor anioni complecşi cu volum mare, cum sînt acidul silicowolframic şi acidul silicomolibdenic. Masa moleculară mare a acestor reactivi permite precipitarea unor cantităţi mici de substanţe.

1. S-au studiat condiţiile de reacţie şi produşii de reacţie pentru dihidralazină şi heteropoliacizii menţionaţi, determinîndu-se compoziţia cantitativă a elementelor constitutive, analiza termică (curbele TG, DTG, DTA) şi spectrele IR.

2. În urma determinărilor fizice şi fizico-chimice, coroborate cu datele din analiza gravimetrică (nota II) s-au atribuit precipitatelor formule moleculare

BIBLIOGRAFIE

1. Gross, F. , Dmey, J. , Ringier, B. H. - Helv. Chim. Acta, 1951, 34, 19.
2. Gross, F. , Dney, J. , Meier, R. ,- Experientia, 1950 6, 19.
3. Renbi, F. C. - Helv. Med. Acta, 1949, 16, 297.
4. Grecu, I. , Curea Elena - Rev. Chim. (Buc.) ,1965, 16 (8) , 389-390.
5. Curea Elena, Grecu I. - Lucr. Conf. Naţ. Chim. Anal. 3rd, 1971,1, 201-206.
6. Grecu, I. , Curea Elena - Farmacia, (Buc.) 1967, 15 (4) , 195-198.
7. Grecu, I. , Curea Elena - Rev. Chim. (Buc.) ,1965, 16 (6) , 348-349,
8. Grecu, I. , Curea Elena - Rev, Chim. Roum. (Buc.) 1968, 13 (6) , 781-786.
9. Grecu, I. , Curea Elena - Farmacia (Buc.) ,1968, 14 (12) , 719-722.
10. Curea Elena, Grecu, I. , - Ann. Farm. Fr. , 1973, 31 (3) , 199-204
11. Grecu, I. , Curea Elena - Farmaco, Ed. Prot. , 1968, 23 (11) , 603-612.
12. Grecu, I. , Curea Elena - Farmacia, (Buc.) ,1965, 13 (9) , 527-528.
13. Grecu, I. , Curea Elena - Farmacia, (Buc.) ,1968, 16 (7) , 397-405.
14. Grecu, I. , Curea Elena - Farmacia, (Buc.) , 1970, 18 (6) , 355-359.
15. Grecu, I. , Curea Elena - Pharmazie, 1971, 26 (6) , 352-353.

16. Curea Elena - Teza de doctorat, I. M. F. Bucureşti, 1968.
17. Kazimierz Kalinowski - Farm. Polska,1965, 21 (23-24) , 914-916.
18. Farmacopeea Română IX
19. Kitzing, W. - Pharmazie, 1961, 16, 471.
20. Wesley-Haznja, B. Abaffy, F. , - Croat. Chem. Acta, 1958, 30, 15-19.
21. Perel Man, Y. M. Enstratova, K. I. - Delo, 1964, 12, (1), 45-9.
22. Belikov, V. C. , Luk Yanchinova, C. I. , Bernstein, V. N. - Aptechn. Delo, 1963, 12, (3), 60-62.

Studii de dizolvare a clortalidonei din comprimate

Felicia Gâtlan*, Carmen Georgescu, Rodica Bădescu, Angela Grasu

*Societatea Română de Ştiinţe Farmaceutice, Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice

Rezumat

A fost efectuat un studiu comparativ al cineticii de dizolvare a două produse: Clortalidon comprimate a 100 mg şi Hygroton comprimate a 50 mg (considerat ca standard). Studiul a fost efectuat cu ajutorul aparatului IAUC, sistemul cu paletă. Studiul a evidenţiat necesitatea revizuirii formulării produsului Clortalidon comprimate, in sensul atingerii prevederii de cel puţin 50% dizolvat in 60 de minute şi introducerii testului de dizolvare în fişa tehnică a produsului.).

Summary

There has been undertaken a comparative study of the dissolution kynetics of 2 products: Clortalidon tablets of 100 mgs and Hygroton tablets of 50 mgs (taken as a standart). The study has been carried out with the help of the IAUC apparatus, the paddle system. The study stresses the necessity to revise the formulation of the Clortalidon tablets product meaning that there should be reached the provision for at least 50% dissolved matter in 60 minutes time and to introduce the dissolution test in the Tehnical Standart of the product.

Diuretice
Dizolvare

INTRODUCERE

Tabloul fizico-chimic şi farmacologic al clortalidonei evidenţiază următoarele aspecte:

A. Clortalidona este prevăzută de diferite farmacopeei şi caracterizată ca fiind practic insolubilă în apă (1 p: 10000 p apă), puţin solubilă în etanol, solubilă în metanol /1-9/. Acesta constituie motivul pentru care USP XX utilizează amestecul de apă: metanol (6:4) 900 ml., pentru a evidenţia cantitatea de cel puţin 60% dizolvată în 30 min.

Totuşi, USP XXI şi USP XXI - Suplimentul 2 evaluează cantitatea dizolvată la 60 min. utilizînd ca mediu de dizolvare numai apa şi avînd drept variabilă numărul de rotaţii pe minut, conducînd astfel la prevederi diferite: 75 rpm (70%/60 min - USP XXI) şi respectiv 100 rpm (60%/60 min - USP XXI Supl.2).

Rezultă aşadar necesitatea evaluării unei cantităţi minime de 50% dizolvată după 1 oră, astfel încît procesul de diureză să poată fi indus după maxim 2 ore.

B. Ca diuretic, clortalidona este descrisă /10/ ca iniţiind diureza după 2 ore şi menţinînd-o timp de 48 de ore sau mai mult, cu un dozaj de 50-100 mg/zi sau 100-200 mg la două zile, în edeme, 25-50 mg/zi în hipertensiune şi 50 mg/zi în diabet.

Sub aspectul absorţiei şi metabolizării, clortalidona este absorbită în mod dezordonat (neuniform) din tractul gastrointestinal. T 1/2 de 35-54 de ore este datorat legării puternice de celulele roşii. Eliminarea a 30-70% se face prin urină, în formă nemodificată /10/. Rezultă necesitatea intermedierii unei dizolvări ordonate, pentru a elimina fenomenul neuniformităţii absorţiei, precum şi al puternicei legări de proteine.

Argumentele lucrării

Faţă de problemele prezentate mai sus, argumentele lucrării de faţă derivă din :

A. Necesitatea evaluării produsului românesc Clortalidon comprimate, în comparaţie cu un preparat deja caracterizat (Hygroton comprimate - Ciba).

B. Estimarea necesităţii testului de dizolvare în controlul calităţii acestui preparat.

Ipoteza de lucru.

Pornind de la prezumția că funcționalitatea aparatului IAUC oferă același grad de eroare în cadrul studiului, în condiții similare, a două produse care se compară, s-au avut în vedere următoarele:

A. Studierea comparativă a cineticii de dizolvare a produsului Clortalidon comprimate a 100 mg (ICCF - Terapia) cu produsul Hygroton comprimate a 50 mg (Ciba), prin utilizarea aparatului de dizolvare IAUC sistem cu paletă, pentru verificarea calității acestor produse în limitele prevederilor acceptate pentru Clortalidon la parametrul "Dizolvare" din USP.

B. Evaluarea consecutivă a calitații formulării preparatului românesc, cu posibile sugestii de ameliorare.

MATERIALE ȘI METODĂ.

Clortalidon comprimate a 100 mg (ICCF - Terapia) și Hygroton comprimate a 50 mg (Ciba - Elveția)

Condițiile studiului

-Aparat de dizolvare: IAUC 1989, sistem cu paletă tip USP XXII-2

-Mediu de dizolvare : apă

-Temperatură: 37 ± 0,5 °C

-Viteza de rotație: 100 rpm

-Intervale de determinare (Δ x): 10 min x 12 (Clortalidon), 5 min x 4 (Hygroton), 10 min x 7 (Hygroton)

-Timp total de determinare: 120 min (Clortalidon), 90 min (Hygroton)

-Dozarea: -spectrofotometrică (aparat VSU 2 P): la λ=276 nm

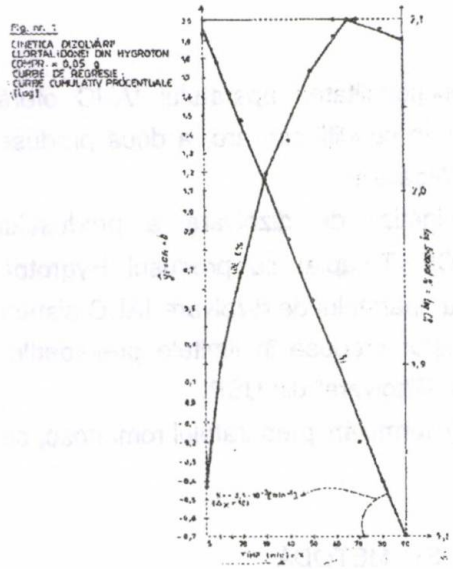
-Nr. de determinări: 6 pentru fiecare timp (x)

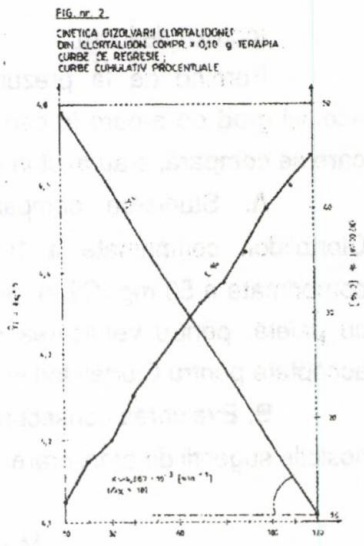
-Calcul: regresie lineară - metoda celor mai mici pătrate /11-12/

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Ipoteza A (vezi Fig 1,2, tabelul I)

Viteza de dizolvare a clortalidonei din Hygroton comprimate a 50 mg (Ciba) este de 7 ori mai mare decît cea din comprimatele românești.





Tabelul I

Cinetica dizolvării clortalidonei din comprimate la aparatul IAUC sistem cu paletă

Parametru	Clortalidon comprimate x 100 mg (ICCF. Terapia)	Hygroton comprimate x 50 mg (Ciba)
K [min^{-1}]	$-4,387 \times 10^{-3}$	$-3,102 \times 10^{-2}$
R	0,9979	0,8005
T_{50}	157,95	22,34
T_{75}	315,89	44,68
$\hat{y}_i = ax_i + b$	$-4,387 \times 10^{-3}x+4,6374$	$-3,102 \times 10^{-2}x + 2,0913$
Dizolvat % la 60 min.	28,61	125,56

În aceeaşi ordine de mărime variază valorile T_{50}, T_{75}, respectiv fiind de 7 ori mai mici în cazul comprimatelor de Hygroton (Ciba), decît în cazul celor realizate de ICCF-Terapia.

La limita de 60 min, comprimatele de Clortalidon ating valori de aproximativ 30%; valorile de 125% pentru Hygroton se datoresc efectului de cumulare în măsurători, după atingerea valorii de 100% la 30 min.

În condițiile măsurătorilor efectuate cu aparatul IAUC sistemul cu paletă, comprimatele de Hygroton par a fi ideale pentru realizarea unor concentrații de 100% la 30 min, ceeea ce permite instalarea efectului diuretic chiar mai repede decît de datele prevăzute in literatură /10/. În aceleași condiții, preparatul românesc, dublu sub aspectul concentrației, pare a nu-și putea realiza efectul terapeutic.

Practic, în limitele acestui test, se pot susține următoarele:

a) dublarea concentrației la 100 mg în loc de 50 mg nu îmbunătățește capacitatea de dizolvare a clortalidonei din comprimatele ICCF-Terapia.

b) cu o cantitate de 30% dizolvată după 60 min, din care se poate presupune o legare medie de 50% de proteine "*în vivo*", practic 15 mg ar fi disponibile pentru efectul diuretic; acesta ar necesita administrarea odată a 4 comprimate a 100 mg (ICCF-Terapia), ceea ce determină un raport cost/beneficiu de 4/1 = 4, complet nefavorabil în economia terapeutică.

Ipoteza B (tabelul II)

Tabelul II

Compoziția comprimatelor cu Clortalidon (ICCF-Terapia) și Hygroton (Ciba)

Produs	Agent dezagregant	Agent aglutinant	Agent lubrefiant
Hygroton	- Aerosil 200 - Avicel PH 102	- CMC -Amidon de porumb	-stearat de magneziu
Clortalidon	- Lactoză	-Amidon de porumb	-stearat de magneziu - talc

În forma de prezentare studiată, produsul realizat de ICCF-Terapia nu este adecvat utilizării în terapeutică;

Se impune modificarea formulării preparatului și revizuirea purității substanței active.

Din analiza comparativă a compoziției celor două preparate se constată prezența stearatului de magneziu în cantitate de 1,5 ori mai mare în Clortalidon comprimate și a amidonului de porumb în cantitate echivalentă de 1,5 ori mai mică în produsul românesc. În plus, talcul este prezent în concentrație de 3% în Clortalidon comprimate și absent în Hygroton comprimate.

Dată fiind solubilitatea mică, precum și absorția dezordonată a substanței active, o îmbunătățire dirijată a dizolvării poate fi modulată prin

formularea comprimatelor. Aprioric, apreciem că procesul de granulare poate interveni, după dezagregare, în realizarea unei dizolvări intermediate.

CONCLUZII

1. Cercetarea cineticii de dizolvare a produselor Cortalidon comprimate şi Hygroton comprimate pe aparatul IAUC 1989 sistem cu paletă demonstrează un comportament diferit la dizolvare pentru cele două produse.

2. Ţinînd seama de gradul egal de eroare adus de aparat pentru ambele produse, el poate fi utilizat pentru controlul ordonat al unor formulări de Clortalidon, prin comparaţie cu produsele standardizate şi verificat în paralel.

3. Testul de dizolvare se impune cu necesitate ca măsura de control în fişa de caracterizare a produsului Clortalidon comprimate.(ICCF-Terapia).

4. Formularea actuală a produsului Clortalidon comprimate a 100 mg nu corespunde scopului terapeutic. Se impune o revizuire a acesteia, în sensul atingerii prevederii de cel puţin "dizolvat in 60 min."

BIBLIOGRAFIE

1. The United States Pharmocopeial Convention, Inc. The United States Pharmacopeia XXII and The National Formular XVII, Mack, Easton, PA. 1989.
2. The United States Pharmacopeial Convention Inc. The United States Pharmacopeia XX and The National Formulary XV, Mack, Easton, PA. 1980.
3. The United States Pharmacopeial Convention, Inc. The United States Pharmacopeia XXI - Supplement 2 and The National Formulary XVI, Mack, Easton, PA, 1985.
4. Pharmacopoea Bohemoslovaca ,Editio Quatra, Praha, 1987
5. Deutsches Arzneibuch 9, Ausgabe 1986, Deutscher Apotheker Verlag, Stuttgart, Govi-Verlag, GmbH Frankfurt.
6. Pharmacopée Européenne, Deuxième édition, Maisonneuve S.A
7. Pharmacopoea Helvetica, Editio septima, Office Central Federal des Imprimés et du Materiél, 1987.
8. Farmacopeja SFRJ (PH Jug.IV), Beograd, 1984.
9. Pharmacopée Internationale, Troisième édition, OMS, 1981.

10. Martindale The Extra Pharmacopoeia, 29th Edition, London, The Pharmaceutical Press, 1989.
11. Wagner J.G. - Fundamentals of Clinical Pharmacokinetics, Hamilton IL., Drug Intelligence Publications.
12. Hagers Handbuck Der Pharmazeutchisen Praxis - Springer - Verlag Berlin - Heidelberg - New-York, 1971, (Siebentes Band).

Manifestări desfăşurate în Europa, în anul 1992

— Al VI-lea Congres internaţional de toxicologie, 29 iunie-1 iulie,Roma Italia
— Al II-lea Congres internaţional de etnofarmacologie, 2-4 iulie, Upsala Suedia
— Al XL-lea Congres anual al Societăţii pentru cercetarea plantelor medicinale, 1-5 septembrie, Trieste Italia
— Al XXIII-lea Simpozion despre uleiuri esenţiale, 9-12 septembrie, Scoţia
— Al IV-lea Congres internaţional de fitoterapie,10-13 septembrie, München Germania
— Al XII-lea Simpozion elveţian de chimie medicală, 13-17 septembrie, Basel Elveţia
— Al XIII-lea Simpozion privind metabolismul medicamentelor, 21-25 septembrie, Milano Italia
— A VIII-a Conferinţă despre plante medicinale şi a III-a Conferinţă despre fitoterapie, 30 sept.-2 oct.Szekesfehervar, Ungaria
— **Primul Congres european de ştiinţe farmaceutice,7-9 octombrie, Amsterdam Olanda**
— Simpozionul internaţional despre transportul medicamentelor spre creer; noi concepţii şi strategii, 7-9 octombrie, Leyda Olanda
— **A III-a Conferinţă internaţională asupra farmacopeelor şi controlul calităţii medicamentelor, 4-6 noiembrie, Roma Italia**

Studiul cineticii de dizolvare a drajeurilor de Pentofixilin şi Diclofenac

Felicia Gâtlan*, Carmen Georgescu,**

Rodica Bădescu, Angela Grasu****

* Societatea Română de Ştiinţe Farmaceutice

** Institutul pentru Controlul de Stat al Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice

Rezumat

S-a studiat comportamentul drajeurilor de Pentofixilin şi Dicoflenac în cinetica de dizolvare şi intr-un proces de dizolvare statică. Studiul a fost efectuat cu ajutorul aparatelor: USP şi IAUC (ROMÂNIA), sistemul cu coşuleţ. Cercetarea a arătat că, in cinetica de dizolvare a celor două produse, nu se poate stabili o echivalenţă nici între cele două aparate şi nici între cele 6 poziţii ale aparatului IAUC. În procesul de dizolvare statică, numai în cazul drajeurilor de dicoflenac studiul a relevat un comportament comparabil între cele două aparate şi între poziţiile aparatului IAUC.

Summary

There has been studied the behaviour of Pentofixilin sugar coated tablets and Dicoflenac sugar coated tablets within the dissolution kynetics and a process of statical dissolution. The study has been carried out with the help of apparatus: USP and IAUC (ROMANIA), the basket system. The research has shown that, within the dissolution kynetics of the 2 products, one cannot estabilish an equivalence either between the 2 apparatus or the 6 positions of the IAUC aparatus. In the process of their statical dissolution it was only in the case of

Dicoflenac sugar coated tablets that the study revealed a behaviour comparable both between in the 2 apparata and the positions of the IAUC apparatus.

Drajeuri
Dizolvare

Argumentele lucrării

1. Completarea caracterizării fizico-chimice a produselor farmaceutice româneşti Pentoxifilin drajeuri şi Dicoflenac drajeuri cu parametrii din domeniul cineticii de dizolvare.

2. Compararea performanţelor aparatului de dizolvare prototip de producţie românească IAUC 1989 cu ale aparatului de dizolvare tip USP XIX.

3. Studiul performanţelor aparatului IAUC, în sensul verificării reproductibilităţii rezultatelor pentru cele 6 poziţii de dizolvare, cu concluzie asupra utilizării curente a acestuia în activitatea de control analitic al medicamentelor.

Ipotezele de lucru

A. 1. Studierea comparativă a cineticii de dizolvare a produsului Pentoxifilin drajeuri gastrosolubile a 100 mg (Terapia S.A.,Cluj-Napoca) pe aparatul de dizolvare USP şi respectiv aparatul IAUC, cu evaluarea unor posibile diferenţieri.

A. 2. Studierea comparativă a cineticii de dizolvare a produsului Diclofenac drajeuri eterosolubile a 50 mg (Terapia S.A.,Cluj-Napoca), după acelaşi principiu arătat la pct.1.

A.3. Studierea eventualei similitudini de comportament a produselor Pentoxifilin şi Diclofenac în cadrul condiţiilor oferite de cele 6 poziţii de dizolvare ale aparatului IAUC, în cursul studiului cineticiii de dizolvare.

A.4. Stabilirea unor constante de caracterizare a produselor ($T_{1/2}$) care să confirme sau să infirme posologia recomandată a celor două medicamente.

B.1. Evaluarea comportamentului la dizolvare "statică" a celor două produse şi compararea din acest punct de vedere a echivalenţei aparatelor şi poziţiilor aparatului IAUC.

MATERIAL ŞI METODĂ

-Pentoxifilin drajeuri gastrosolubile 100 mg (Terapia S.A.)

-Dicoflenac drajeuri enterosolubile a 50 mg (Terapia S.A.)

Condiţiile studiului:

-Aparate de dizolvare: tip USP XIX (ERWEKA DT-D) şi tip USP XXII (IAUC 1989)

-Mediu de dizolvare: apă (Pentoxifilin) şi soluţie tampon pH=8,0 (Diclofenac)

-Temperatură: 37 +- 0,5 C

-Viteza de rotaţie: 100 rpm

-Intervale de determinare: 10 min pentru Diclofenac şi respectiv 5 min x 6 ;10 min x 3 şi 15 min x 4 pentru Pentoxifilin

- Timp total de determinare: 120 min

- Dozare: spectrofotomerică (aparat VSU 2 P): la λ=274 nm pentru Pentoxifilin şi respectiv λ=276 pentru Diclofenac

- Nr. determinări: 6 pentru fiecare tip de test

- Calculul: regresie lineară - metoda celor mai mici pătrate /1,2,3,4/.

REZULTATE ŞI DISCUŢII

A. Rezultatele privind cinetica de dizolvare sînt redate în tabelul I şi figurile 1-5.

Tabelul I

Cinetica dizolvării produselor Diclofenac drajeuri enterosolubile a 50 mg (D) şi Pentoxifilin drajeuri gastrosolubile a 100 mg (P)

Proba	K	T_{25}		T_{50}		T_{75}		R	
Diclofenac	Pentoxifilin	D	P	D	P	D	P	Diclofenac	Pentoxifilin
I $7,80 \times 10^{-3}$	$6,73 \times 10^{-2}$	36,55	4,24	88,88	10,30	177,76	20,61	0,9239	0,8849
II $8,06 \times 10^{-3}$	$6,11 \times 10^{-2}$	35,34	4,66	85,93	11,34	171,86	22,68	0,9286	0,9341
III $8,73 \times 10^{-3}$	$5,79 \times 10^{-2}$	32,63	4,92	79,34	11,97	158,70	23,95	0,9646	0,9174
IV $8,43 \times 10^{-3}$	$6,35 \times 10^{-2}$	33,80	4,48	82,19	10,91	164,39	21,81	0,9444	0,9024
V $8,73 \times 10^{-3}$	$6,24 \times 10^{-2}$	32,64	4,57	79,36	11,11	158,72	22,22	0,9715	0,9418
VI $9,33 \times 10^{-3}$	$6,47 \times 10^{-2}$	30,53	4,40	74,25	10,70	148,50	21,40	0,9634	0,9329
VII $11,28 \times 10^{-3}$	$4,23 \times 10^{-2}$	25,27	6,73	61,44	16,36	122,88	32,73	0,9452	0,9241

Legenda şi observaţii:

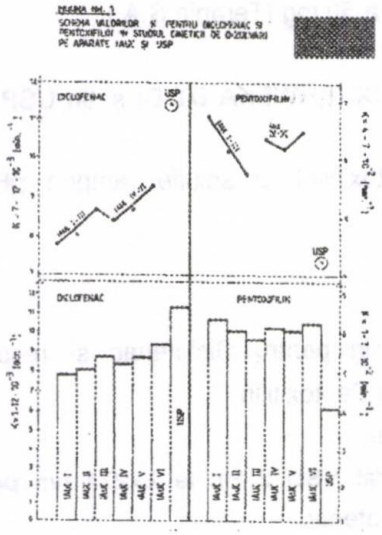
Proba I - VI = testări pe aparatul de dizolvare tip IAUC

Proba VII = testări pe aparatul de dizolvare tip USP (ERWEKA DT - D)

K = constanta vitezei de dizolvare [min^{-1}]

$T_{25, 50, 75}$ = timpul necesar pentru ca 25 %, 50 %, respectiv 75% din doză să se dizolve [min.]

R = coeficient de corelare



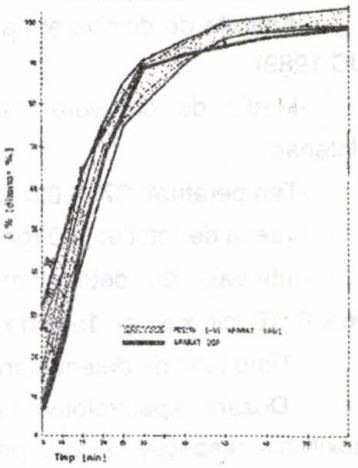


FIGURA NR. 3 - VITEZA DE DIZOLVARE A PENTOXIFILINEI DIN PENTOXIFILIN DRAJEURI - CURBE DE REGRESIE

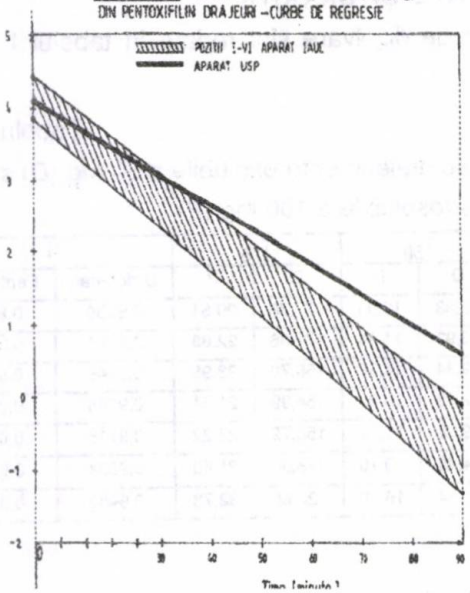


FIGURA NR. 4

VITEZA DE DIZOLVARE A DICLOFENACULUI DIN DICLOFENAC DRAJEURI
CURBE CUMULATIV PROCENTUALE

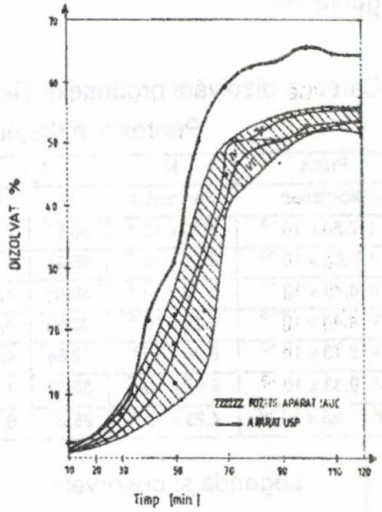
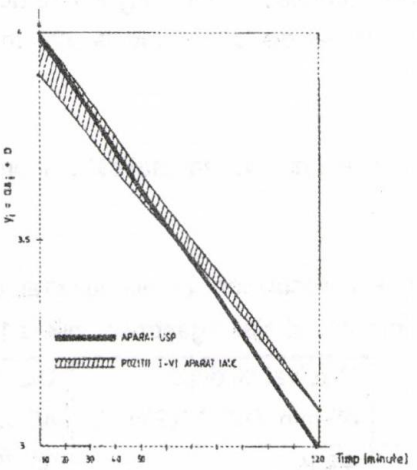


FIGURA NR. 5
VITEZA DE DIZOLVARE A DICLOFENACULUI DIN DICLOFENAC DRAJEURI - CURBE DE REGRESIE



Din analiza rezultatelor se pot constata următoarele:

- Între cele două aparate nu se poate stabili o concordanță a rezultatelor
- Cele 6 poziții ale aparatului IAUC nu oferă condiții de echivalență.

În ceea ce privește posologia analiza valorilor T_{50} sugerează următoarele:

- pentru Diclofenac la aparatul IAUC: 1 compr. la 80 min și la aparatul USP: 1 compr. la 60 min
- pentru Pentoxifilin la aparatul IAUC: 1 compr. la 10 min și la aparatul USP: 1 compr. la 16 min

Asupra Diclofenacului sodic, literatura arată: absorție gastrointestinală, cu pic-uri ale concentrațiilor plasmatice la 1-4 ore de la ingerarea drajeurilor enterosolubile / 6 / . $T_{1/2}$ terminal plasmatic este de 1-2 ore. Administrarea orală se recomandă în doze de 75-150 mg/zi divizate în doze.

Fața de tabloul de date prezentat de literatură, rezultatele obținute în studiul de fața sugerează:

- creșterea concentrațiiilor pe drajeu de la 50 mg la 100 mg;
- un ritm de administrare de 100 mg din 4 în 4 ore.

Asupra Pentoxifilinei, literatura arată absorție gastrointestinală rapidă, cu un $T_{1/2}$ terminal de 0,4-0,8 ore, dependent de dozaj / 6 / . Administrarea orală se recomandă a fi de 3 comprimate a 400 mg cu cedare prelungită / zi.

Față de acestea, rezultatele obținute în studiul efectuat sugerează:

- modificarea formulării preparatului (drajeuri gastrosolubile),în sensul realizării unui preparat cu cedare prelungită, care să permită realizarea, în limitele unui dozaj de 100 mg/drajeu, a unui T_{50} *in vitro* de 40 min;

-creşterea concentraţiei de la 100 mg la 400 mg într-un preparat cu cedare prelungită.

B. Rezultatele privind dizolvarea "statică" sînt prezentate în tabelul II.

Tabelul II

Rata dizolvării procentuale a produselor : Dicoflenac drajeuri enterosolubile a 50 mg şi Pentoxifilin drajeuri gastrosolubile a 100 mg

	Aparatul	Dizolvat % după 45 min. DICOFLENAC	Dizolvat % după 45 min PENTOXIFILIN
1.	IAUC	44,10	93,75
3.	IAUC	46,03	96,50
5.	IAUC	45,60	91,00
1.	USP	44,99	98,00

Din analiza acestor rezultate, se pot deduce următoarele:

- Pentru Dicoflenac, testul de dizolvare "statică" arată echivalenţa celor două tipuri de aparate, precum şi a celor trei poziţii studiate ale aparatului IAUC, ceea ce este în contradicţie cu datele obţinute la studiul cineticii de dizolvare.

- Pentru Pentoxifilin, nu se poate stabili o echivalenţă nici între poziţiile aparatului IAUC, nici între acestea şi aparatul USP.

Datele de caracterizare ale produsului Pentoxifilin, evaluate cu aparatul USP, în aceleaşi condiţii, reproduc un studiu anterior / 5 / .

CONCLUZII

A.1. Cercetarea comparativă a comportamentului în cinetica de dizolvare a produselor Diclofenac drajeuri enterosolubile şi Pentoxifilin drajeuri gastrosolubile pe aparatele USP şi IAUC 1989 şi respectiv pe poziţii diferite ale aparatului IAUC 1989 -demonstrează că nu se poate stabili o echivalenţă între cele două aparate şi nici între poziţiile aparatului IAUC.

B.1. Studiul comparativ al comportamentului celor două produse într-un proces de dizolvare "statică" - conduce la concluzia inechivalenței celor două tipuri de aparate și a pozițiilor aparatului IAUC pentru Pentoxifilin.

Aparatul IAUC se poate utiliza pentru Diclofenac în cercetarea dizolvării "statice", dar acest registru este limitativ pentru performanța aparatului.

A.2. Tabloul de caracteristici biofarmaceutice ale celor două produse se poate completa cu:

-Pentoxifilin: a) modificarea formulării în sensul realizării unui preparat cu cedare prelungită și a unui dozaj de 400 mg/drajeu.
b) modificarea ritmului de administrare de 100 mg de 4 ori pe zi, din 3 în 3 ore.

-Diclofenac: a) creșterea concentrației de la 50 mg la 100 mg;
b) administrarea a 100 mg din 4 în 4 ore.

BIBLIOGRAFIE

1. Wagner J.G. - Fundamentals of Clinical Pharmacocinetics, Hamilton, IL, Drug Intelligence Publications, 1975.
2. Leucuța S.E., Pop R.D. - Farmacocinetica, Edit. Dacia, Cluj-Napoca, 1985.
3. C. Baloescu, Angela Grasu, Felicia Gâtlan, Carmen Georgescu, Rodica Bădescu, Daniela Frățilă - "Cercetări privind caracteristicile pentoxifilinei din forme farmaceutice cu administrare orală" - Practica Farmaceutică, București, 1988.
4. Martindale - The Extra Pharmocopoeia, 29-th Edition, London, The Pharmaceutical Press, 1989.

Din tematicile dezbătute la manifestările ştiinţifice naţionale şi europene în cursul anului 1992

- Contribuţia farmacoepidemiologiei pentru un medicament sigur şi util pentru vîrstnici
- Concepţia integrării farmacocinetice (farmacodinamice) în dezvoltarea medicamentului.
- Cronofarmacia şi eliberarea medicamentelor.
- Produsele naturale biologic active şi inovaţiile medicamentoase.
- Peptide şi proteine ca instrumente în ştiinţele farmaceutice.
- Preparări şi caracteristici ale peptidelor şi proteinelor medicamentoase.
- Conjugate medicamentoase.
- Noi tehnici analitice în cercetarea farmaceutică.

- În 1992 s-a constituit Federaţia Europeană a Ştiinţelor Farmaceutice care cuprinde următoarele 15 ţări: Austria, Croaţia, Cehoslovacia, Danemarca, Finlanda, Franţa, Germania, Grecia, Ungaria, Italia, Polonia, Suedia, Olanda, Turcia, Regatul Unit al Marii Britanii.

Acţiunea algei *Spirulina platensis* L. şi a unor preparate asupra aparatului digestiv

Elena Cristea, Denisa Mihele, D. Lupuleasa
Facultatea de Farmacie, Bucureşti

Rezumat

S-au cercetat acţiunea antiulceroasă şi efectele asupra motilităţii intestinale normale şi stimulate a algei *Spirulina plantensis* L., a unor extracte (eteric, alcoolic şi apos) şi a granulelor simple cu algă sau compuse (cu adaos de extract din fructele de *Hippophäe rhamnoides*. L.) .

Rezultatele obţinute arată că *Spirulina platensis* L. şi extractele studiate reduc activitatea secretorie gastrică şi diminuă efectul ulcerigen al fenlibutanozei şi reserpinei. Un bun antiulceros poate fi extractul apos sicc (după hidroliză acidă şi neutralizare). Granulatele cu algă au efecte similare şi sînt mai uşor de administrat.

Activitatea motorie a intestinului subţire nu este modificată de algă şi granulate.

Summary

The antiulcer action has been studied and its effects on the normal and stimulated intestinal mobility of the *Spirulina platensis*, as well of some extracts (etheric, alcoholic and watery) and the study has also been done on the simple with fungus or compound (with addition of the *Hypophäe rhamnoides* L. extracts) granulates.

The results got proved that the *Spirulina platensis* L. and the studied extracts reduce the gastric secretive activity and in decreases the ulcerigen

effect of the phenylbuthasone and rezerpine. A good antiulcer agent could be either the watery sicc extract (after acide hydrolysis and neutralization),

The granulates with fungus have similar effects and are easy to be used.

The motive activity of the small intestine is not modified by the spirulina and granulates.

Alga Spirulina plantensis L.
Efecte asupra aparatului digestiv

Problema alimentației mondiale ridică tot mai frecvent necesarul crescut de proteine animale și vegetale. O sursă ieftină de mare productivitate o constituie unele organisme unicelulare, cum sînt algele /8/.

Alga verde, *Spirulina platensis* L. este la ora actuală cunoscută ca fiind una dintre cele mai promițătoare surse de proteine vegetale alimentare și totodată un bun adjuvant în tratamentul unor afecțiuni cum ar fi: diabetul zaharat, anemii, hepatite cronice, acute și virale, ulcere, gastrite /8/.

Principalele componente ale algei care justifică valoarea ei, sînt : pigmenții (ficobilina și ficocienobiline), proteine (azotul total 10,35%), aminoacizii liberi, glucide (10-13%), vitamine hidrosolubile (între care vitamina B_{12} se află în proporție de 0,13 mg în algă uscată), acizi grași liberi (7%), provitamine (caroteni pînă la 426 mg % în algă uscată), gliceride (de mono, di și trigliceride) săruri minerale în care intră fierul pînă la 58%, magneziu 3%, zincul 4% și calciu 98% /1,4,5,7/.

În ultimii ani și la noi în țară unele colective de cercetare s-au preocupat pe de o parte de introducere a acestei alge în culturi și pe de altă parte de valorificarea masei de *Spirulina plantensis* /10/. În Facultatea de Farmacie din București s-a început un studiu interdisciplinar pentru realizarea unor forme farmaceutice cu algă sau extracte, dar și cercetări farmocologice și biochimice asupra lor /6/.

Întucît calea de administrare a algei este cea orală, ne-am propus în lucrarea de față să studiem influența spirulinei, a unor extracte și a granulatelor din algă asupra aparatului digestiv. În acest scop, s-au efectuat testări pentru stabilirea acțiunii antiulceroase, efectul asupra motilității intestinale normale și stimulate /9/.

MATERIAL ŞI METODĂ

S-au folosit suspensii sau soluţii apoase 1,2 şi 5% preparate cu *Spirulina platensis* L. (algă uscată) granulate simple cu algă şi granulate compuse (în care s-au introdus 5 % extract spiss din fructele de *Hippophäe rhamnoides L.*, extracte eteric, alcoolic şi apos aduse la sec în vid). Extractul apos a fost supus hidrolizei acide şi evaporării vehicolului după neutralizare la pH=7.

1. Acţiunea antiulceroasă

1.1. Influenţa asupra activităţii secretorii gastrice

S-au folosit 9 loturi de cîte 10-12 şobolani albi, masculi, în greutate de 110-155 g ţinuţi la post 18 ore. Cu 30 minute înainte de aplicarea unei ligaturi la nivelul pilorului, după narcoză cu alcol etilic, la 5 loturi de animale s-au administrat oral: spirulină 125-250 mg/kg corp, granulate simple şi compuse în doză echivalentă la 250 mg/kg corp şi soluţie NaCl 9 %, 0,4 ml/100 g animal.

După 4 şi respectiv 7 ore s-au sacrificat cîte 5-6 şobolani din fiecare lot, li s-a excizat stomacul şi după măsurarea volumului conţinutului gastric s-a determinat aciditatea totală a sucului gastric /2,9/.

În a doua serie de teste s-au luat în lucru 4 loturi de cîte 10 animale dintre care 3 loturi s-au tratat cu extract eteric, extract alcoolic sau apos în doză de 100 mg/kg corp oral. După 4 şi 7 ore s-au sacrificat şobolanii, li s-a extirpat stomacul şi s-a procedat ca mai sus.

1.2. Influenţa asupra ulcerelor gastrice induse prin butazonă şi reserpină

Fenibutazona în doză de 150 mg/kilcorp interperitoneal s-a injectat timp de trei zile la 5 loturi de cîte 6 şobolani albi masculi (126-175 g). Patru loturi de animale au primit în perioada respectivă, cu o oră înainte de agentul ulcerigen, *Spirulina platensis* L. 250 mg/kilocorp, granulat simplu în doză echivalentă din extractele alcoolic şi apos în doză de 100 mg/kilocorp. La două ore de la ultima administrare de fenibutanoză, animalele au fost sacrificate, ca şi şobolanii din lotul martor (trataţi cu soluţie fiziologică 0.4 ml/100 g) li s-a excizat stomacul şi s-a examinat mucoasa gastrică notîndu-se numărul de ulcere apărute. La un număr egal de animale repartizate ca mai sus, la o oră după tratament s-a injectat reserpina 5mg/kilocorp i.p.

Sacrificările s-au făcut la 24 de ore, notîndu-se numărul de ulcere şi calculîndu-se media aritmetică la fiecare lot /2,9/.

2. Influenţa asupra intestinului subţire

Iniţial, s-a investigat modul de deplasare a spirulinei ca atare sau în granule, la diferite perioade de timp după administrare orală. Aceasta a fost posibilă datorită culorii verde - închis a algei, care se poate observa prin transparenţă în intestin. S-a calculat distanţa străbătută de spirulină prin măsurarea de la pilor pînă la frontul colorat al conţinutului intestinal şi a lungimii totale a intestinului şi calcularea procentuală a drumului parcurs /9/.

S-au folosit trei loturi de cîte 15 şoareci de 20-24 g ţinuţi la post 20 de ore. La animalele martor s-a administrat suspensie de cărbune 5%, iar tratamentul s-a făcut cu suspensii 5% de algă şi de granulat. Sacrificările s-au făcut la 15, 30 şi 45 de minute, la fiecare animal s-a excizat intestinul subţire cu stomac şi coec, controlîndu-se locul unde a ajuns cărbunele sau alga prin mici incizii în intestin cu observarea conţinutului.

S-a continuat apoi cu testarea acţiunii spirulinei, granulatelor, extractelor alcoolic şi apos asupra tranzitului intestinal normal, stimulat. S-au luat în lucru 6 loturi de cîte 10 şoareci, care au primit produsele în studiu şi papaverină ca substanţă de referinţă în doză de 10 mg/kilocorp. Dozele au fost de 250 mg / kilocorp pentru algă şi granulate, iar pentru extracte de 100 mg / kilocorp oral.

După o oră, cîte 5 şoareci din fiecare lot şi din martori au primit oral suspensie de cărbune 5% şi s-au sacrificat după 15 minute. S-a procedat mai departe ca mai sus pentru determinarea vitezei de deplasare a conţinutului intestinal /2,9/.

REZULTATE

1.Acţiunea asupra activităţii secretorii gastrice

Spirulina platensis L., după administrare orală, scade atît conţinutul gastric cît şi aciditatea totală la şobolanii cu pilorul legat după 4 şi 7 ore de la administrare (tabelul I). Efectul este mai evident la 4 ore. O acţiune similară o au şi granulele simple, dar la 7 ore (scădere cu 31,78 %) pe cînd granulatul compus produce un efect mai scăzut.

Tabelul I

Acțiunea algei *Spirulina platensis* L. și a granulelor simple și compuse asupra activității gastrice la șobolani cu pilorul legat

Produs	La 4 ore			La 7 ore		
	Conținut gastric ml/100 g	Aciditate totală mEq/l	Aciditate totală Efect %	Conținut gastric ml/100g	Aciditate totală mEq/l	Aciditate totală Efect %
---	2,06±0,2	26,00±1,9	---	3,6±0,3	34,36±2,35	---
Spirulină 125mg/kg	1,80±0,1	17,10±094	-34,20	1,96±0,3	27,10±1,82	-21,10
Spirulină 250mg/kg	1,70±0,4	16,55±1,3	-36,30	1,73±0,8	26,86±2,01	-21,80
Granulat simplu	1,68±0,6	19,20±1,4	-26,10	1,89±1	23,40±1,91	-31,78
Granulat compus	1,73±0,2	20,40±0,8	-21,50	2,35±0,7	29,10±1,89	-15,36

Extractele obținute din algă pulverizată prin tratare cu eter sau etanol au influențat într-o măsură mai mică secreția gastrică comparativ cu extractul apos evaporat după hidroliza acidă și neutralizare. Acestea s-au apropiat ca eficacitate hiposecretoare la 4 ore și la 7 ore de acțiunea algei la 4 ore (tabelul II).

Tabelul II

Acțiunea unor extracte din *Spirulina platensis* L. asupra activității secretorii gastrice la șobolani cu pilorul legat

Produs	La 4 ore			La 7 ore		
	Conținut gastric ml/100g	Aciditate totală mEq/l	Aciditate totală Efect %	Conținut gastric ml/100 g	Aciditate totală mEq/l	Aciditate totală Efect %
---	1,98±0,4	19,86±0,96	--------	3,6±0,3	34,36±2,35	---------
Extract eteric	1,80±0,3	15,47±0,6	-22,06	2,36±0,5	28,40±1,6	-18,20
Extract etanolic	1,74±0,2	16,30±0,61	-17,80	1,83±0,3	23,82±1,3	-30,60
Extract apos	1,21±0,1	12,30±0,6	-37,83	1,53±0,2	20,84±0,96	-38,98

2. Acțiunea asupra ulcerelor induse prin fenibutazonă și reserpină

La șobolanii martori, fenilbutazona a produs în medie 3,40 ulcere pe animal. Numai extractul apos sicc a protejat animalele față de agentul ulcerigen, scăzînd numărul de ulcere cu 29,40 % (tabelul III și graficul 1). Restul produselor au avut un efect scăzut.

Tabelul III

Acțiunea spirulinei, a granulelor simple, a extractelor alcoolic și apos asupra efectului ulcerigen al fenilbutanozei și al reserpinei

		Fenilbutanoză			Reserpină		
Tratament	Doză mg/kg.c	Nr. ulcere	Scădere		Nr. ulcere	Scădere	
		Total	Pe anim.	%	Total	Pe anim.	%
---	---	17	3,40	---	26	5,20	---
Spirulină	250	15	3	11,80	19	3,80	27,01
Granulat simplu	250	14,5	2,90	14,60	21	4,20	19,40
Extract alcoolic	100	14	2,80	17,60	22	4,40	15,40
Extract apos sicc.	100	12	2,40	29,40	18	3,60	30,70

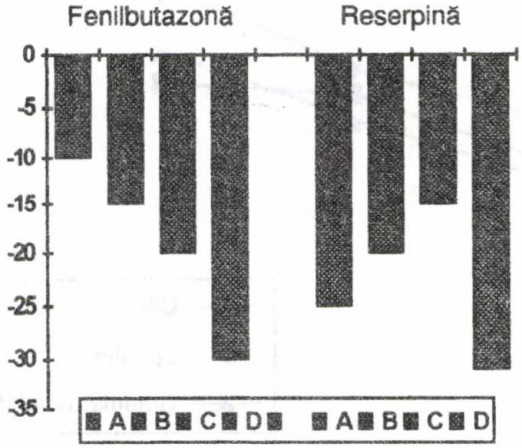
La martori, reserpina a produs în medie 5,20 ulcere pe șobolan și în această testare extractul apos a produs efect protector (scădere cu 30,70 %). Oarecare protecție a oferit și alga ca atare (reducere cu 20,71 %).

3. Influența asupra intestinului subțire

Viteza de deplasare în intestin a spirulinei și a granulelor se diferențiază pentru perioada de 30 și respectiv 15 minute de la administrare, pentru aceasta din urmă numai granulele s-au deplasat mai lent comparativ

cu martorii și cu alga. Și la 45 de minute ambele produse au străbătut o distanță inferioară cărbunelui vegetal (tabelul IV, graficul 2)

Graficul nr. 1



A= spirulină 250 mg /kg

B = Granulat în doză echivalentă

C = Extr. alcoolic

D = Extr. apos

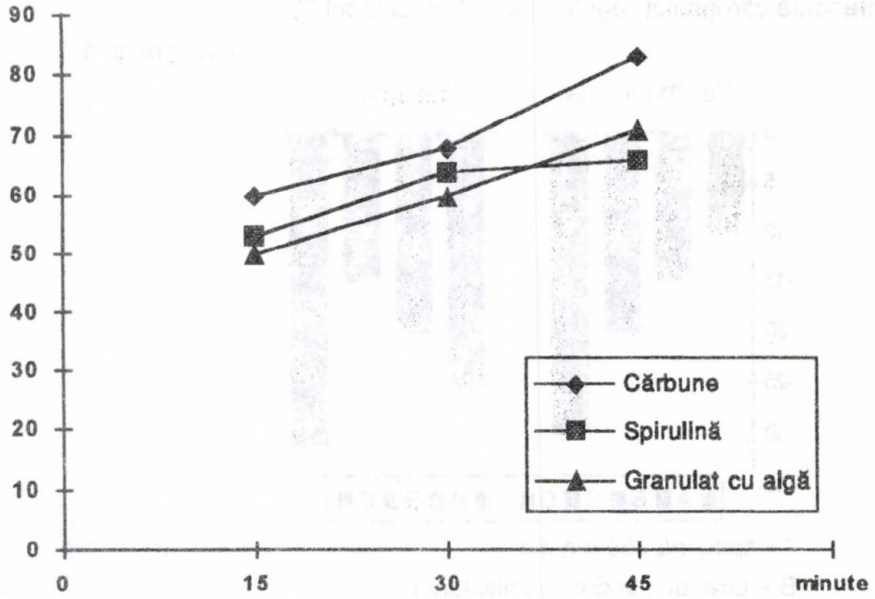
Scăderea procentuală a numerelor de ulcere sub unfluența algei, a granulelor și a extractelor alcoolic și apos

Tabelul IV

Viteza de deplasare în intestin a *Spirulinei platensis* și a granulatelor simple

Tratament cu :	Distanța parcursă la % din intestin la :		
	15 minute	30 minute	45 minute
Suspensie de cărbune 5 % (referință)	60,55 ± 5,11	70,30 ± 4,90	86,38 ± 7,04
Suspensie de spirulină 5 %	58,00 ± 3,88	70,50 ± 5,45	72,68 ± 6,30
Suspensie de granulate simple 5 %	52,50 ± 3,80	62,80 ± 4,28	74,22 ± 6,83

Graficul 2



Reprezentarea vitezei de deplasare a algei spirulina şi a granulatelor simple în intestin

Tabelul V

Influenţa preparatelor în studiu asupra tranzitului normal şi stimulat la şoarece

Parcurs	*Spirulina platensis* L. sub formă de:					
	Martori	Pulbere	Granule	Extr. alcoolic	Extr. apos	Papaverină
Tranzit normal	60,55	55,84	52,80	49,20	47,86	38,45
Tranzit stimulat cu $MgSO_4$	84,84	67,81	71,88	68,15	77,74	51,16

DISCUȚII

Alga *Spirulina platensis* L., are un conținut ridicat în proteine (50-70%) raportat la produsul uscat. Ea constituie o sursă valoroasă de substanțe proteice, alături de care s-au pus în evidență unii aminoacizi liberi esențiali. După unii autori alga uscată ocupă locul doi ca sursă de proteine după ouăle uscate /1/.

Prepararea unor extracte cu diferiți solvenți ne-a fost sugerată de posibilitatea diferențierii ca efecte a unor componente cum sînt totalul lipidic, totalul unor substanțe solubile în etanol, dar și în cea mai mare parte din proteine ca atare și hidrolizate în diferite grade.

În testările efectuate, atît alga, cît și extractul apos sicc au avut un efect inhibitor în toate modelele experimentale pentru studiul acțiunii antiulceroase. Un aspect de loc neglijat îl constituie faptul că alga are un miros dezagrebil ceea ce o face greu de acceptat în uzul oral, ea trebuind să fie folosită în doză mare. Pare să fie mai avantajos extractul apos din algă preparat prin hidroliză acidă și neutralizat înainte de a se aduce la sicitate în vid. Acest extract se prezintă ca o pulbere brun-deschis, cu miros slab, cu gust sărat, dar cu conservabilitate redusă. S-ar putea ameliora acest parametru dacă el s-ar condiționa sub formă de drajeuri.

Granulatele simple, datorită și substanțelor adjuvante din compoziția lor, au avut și ele efect protector al mucoasei gastrice, dar și ele sînt greu de administrat pentru că mirosul particular al algei este greu de mascat.

Asocierea algei cu extractul alcoolic din fructele de cătină albă n-a crescut efectul hiposecretor gastric, poate și datorită unui conținut ridicat în acizi organici pe care-i conține.

Funcția motorie a intestinului n-a fost modificată semnificativ sub influența algei și a preparatelor testate, ceea ce constituie un avantaj pentru utilizarea ei în terapeutică, întrucît procesele fiziologice digestive se pot desfășura normal dacă se folosesc preparatele farmaceutice cu *Spirulina platensis* L.

CONCLUZII

1. Alga *Spirulina platensis* L. scade activitatea secretorie gastrică și diminuă efectul ulcerigen al fenilbutanozei și reserpinei. Acțiuni similare au în ordine descrescîndă extractul apos, extractul eteric și cel alcoolic.

2. Activitatea motorie a intestinului subțire nu este modificată semnificativ de algă și granulate.

3. Granulatele cu *Spirulina platensis* L. (cu 74% algă) au acțiuni similare și sînt mai ușor de administrat.

4. Extractul apos sicc (după hidroliza acidă și neutralizare) este un bun agent antiulceros.

BIBLIOGRAFIE

1. Clement G. - Ann. de la nutrition et de l'alimentation (France) 1976,29,(6),477.
2. Dobrescu D., Elena Cristea, L. Murgu, Aurelia Cristea- Farmacodinamie, lucrări practice, Litogr. IMF București, 1977.
3. Dumitru F. - Biochimie, Edit. Didactică și pedagogică, București, 1980.
4. Hills Chr. - The secrets of Spirulina, Medical Discoveries of Japaneses Doctors, Univ. of Tress Press, Boulder Creek, California, S.U.A., 1980.
5. Ledvy A., Thesien N. - Biotehnology and Bioengineering (SUA), 1977,19,(B),1219
6. Lupuleasa D. - Teză de doctorat, proiect, UMF București, 1990
7. Surowiec A. - Mukleonica (R.P.Polonă),1980,24,(10),1069
8. Switzer L. - Spirulina of the whole food revolution, Proteus Corp., Berkeley, California, SUA, 1980
9. Turner R. - Screening methods in pharmacology, Academic Press, London, N.Y., 1965, 1 ,2,
10. I.C.P.Biol. - Procedeu tehnologic de creștere și producere a biomasei de spirulina în vederea utilizării în industria alimentară, 1971.

Combinaţii complexe ale unor derivaţi de tiouree cu acţiune farmacodinamică

Veronica Nacea, Al. Missir, R. Badea

Laboratorul de chimie farmaceutică şi laboratorul de chimie anorganică Facultatea de Farmacie Bucureşti .

Rezumat

În lucrare se prezintă utilizarea ca liganzi a trei derivaţi de 3, 4, 5-trimetoxibenzoil-tiouree (MS_1, MS_{14}, MS_{15}) sintetizaţi în cadrul laboratorului de Chimie farmaceutică din Facultatea de Farmacie, ce a justificat extinderea preocupărilor şi în domeniul capacităţii coordinative a acestor compuşi. S-au sintetizat şi studiat compuşi complecşi avînd ca liganzi tioureidele MS_1, MS_{14}, MS_{15}, iar ca atom central ionul Cu^{2+} prin intermediul grupărilor carbonil şi tioamidă, în baza unei înconjurări pseudotetraedrice.

Pentru compusul MS_1 s-a instituit o nouă metodă de dozare spectrofotometrică avînd la bază reacţia cu $FeCl_3$.

Summary

The paper presents the mode of use as ligands three derivates of 3, 4, 5 - thrimethoxibenzoil-thiourea (MS_1, MS_{14}, MS_{15}) synthetized with in the Laboratory of Chemical Pharmaceutics of the Faculty of Pharmaceutics which justified thus the extent of the preocupation to the field of coordinative capabilities of these compounds. Complex compounds have been synthetized and the ion Cu^{2+} as a central atom, by means of the carbonil and thiomide groups, based on a pseudotetrahedral surrounding.

For the MS_1 compound, a new method of spectrophotometrical adjustment has been used, based on the reaction with $FeCl_3$.

Tioureide
Combinații complexe

Descrierea liganzilor

Importanța deosebită pe care o prezintă gruparea 3, 4, 5-trimetoxifenil pentru activitatea biologică a unor compuși, precum și faptul că mulți derivați ai tioureei sînt medicamente consacrate, au constituit ideile de bază ale Dr. Missir Alexandru /1/ din cadrul laboratorului de chimie farmaceutică al Facultății de Farmacie București.

În lucrarea sa a sintetizat 45 noi tioureide ale acidului 3, 4, 5 trimetoxibenzoic N-substituite cu diferiți radicali alchil, aril, sau arilalchil, necitate în literatura de specialitate.

Noile tioureide sintetizate au fost substanțe solide, cristalizate, cu p. t. caracteristice, solubile în solvenți organici, insolubile în apă.

Analiza spectrală în IR a compușilor amintiți a pus în evidență benzi de absorbție la frecvențe caracteristice amidelor și tioamidelor, precum și în domeniul vibrațiilor de valență N-H.

Spectrogramele în UV au pus în evidență absorbanțe maxime la 204,4-214,5 nm și 271,1 nm, corespunzătoare benzii E a nucleului benzenic suprapusă cu banda tioamidică și respectiv benzii B a nucleului benzenic, deplasată batocrom.

La toți compușii studiați /1/, maximele de absorbție au fost deplasate batocrom cu diferite valori ce depind de numărul și natura substituenților atomului de azot tioureidic.

Pentru stabilirea acțiunii biologice, la toți cei 45 de compuși sintetizați s-a testat toxicitatea acută, constatîndu-se absența acesteia chiar la doze mari (100, 500 și 1000 mg/kg corp).

La toți compușii s-a constatat lipsa efectelor tranchilizante /1/.

S-a constatat că unele tioureide au avut efecte relativ puternice de scădere a glicemiei la șobolan.

Colesterolemia normală a înregistrat scăderi diferite după majoritatea compușilor cercetați, fie printr-o acțiune asupra lanțurilor metabolice implicate în sinteza colesterolului, fie prin creșterea metabolizării și eliminării acestuia.

Toate substanțele experimentate au avut efecte variate de micșorare a metabolismului bazal, activitatea maximă dovedind MS_1, apropiată de a metiltiouracilului.

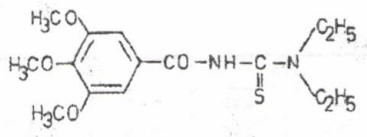
Rezultatele testărilor preliminare pentru compusul menționat și lipsa sa de toxicitate justifică un studiu farmacodinamic și fizico-chimic mai aprofundat.

În același sens, rezultatele obținute de Dr.Missir A. și pentru alți compuși; MS_{14} și MS_{15} ne-au determinat studierea acestora în corelație cu compusul MS_1, sub raportul capacității lor coordinative.

Pentru compusul MS_1 studiul fizico-chimic întreprins a vizat și instituirea unei metode de dozare a acestuia.

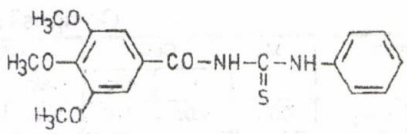
Structurile compușilor studiați apar în fig.1.

MS_1 G.M.= 326,42



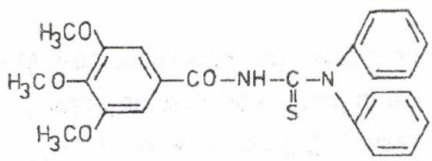
N,N dietil - N'(3,4,5,trimetoxi benzoil) - tiouree

MS_{14} G.M.= 346,39



N fenil - N'(3,4,5,trimetoxi benzoil) - tiouree

MS_{15} G.M.=422,5



N,N difenil-N'(3,4,5,trimetoxi benzoil) - tiouree

Fig.1

Sinteza complecșilor

În cadrul părții experimentale a lucrării s-au obținut trei noi compuși complecși având ca ligand tioureidele MS_1, MS_{14}, MS_{15}, iar ca atom metalic central Cu(II).

Modul de lucru

Cantități stoechiometrice corespunzătoare raportului molar 2/1 (ligand/clorură) s-au dizolvat în aproximativ 10 cm^3 acetonă.

La amestecarea soluțiilor, culoarea s-a modificat spre brun. După aproximativ 2 ore au precipitat substanțe cristalizate de culoare galben-verde.

Acestea au fost filtrate şi spălate cu acetonă. Lăsate în aer 48 ore au dovedit stabilitate faţă de umiditatea atmosferică.

Analiza compuşilor

Dozarea cuprului s-a făcut prin dezagregarea compuşilor cu H_2SO_4 conc. şi H_2O_2 30% urmată de dozarea lui complexonometrică.

Azotul şi carbonul au fost determinaţi prin microcombustie folosind metoda Pregl, cu ajutorul unui aparat Knobloch.

Clorul a fost dozat gravimetric sub formă de AgCl prin fierberea compuşilor cu HNO_3 dil. şi $AgNO_3$ 10%.

Conductibilitatea s-a determinat folosind soluţii 10^{-3} M în DMF. Valorile au corespuns unor electroliţi de tipul 1/2.

Rezultatele obţinute sînt trecute in tabelul I.

Tabelul I

Compuşii sintetizaţi

Formula	M	Cu%		Cl%		N%		C%	
		Calc.	Exp	Calc.	Exp	Calc.	Exp	Calc.	Exp
$Cu(MS_1)_2Cl_2$	787,3	8,06	7,90	9,01	9,50	3,55	3,90	22,86	23,00
$Cu(MS_{14})_2Cl_2$	827,3	7,67	7,5	8,58	8,75	3,38	3,60	24,65	25,01
$Cu(MS_{15})_2Cl_2$	979,5	6,48	6,65	7,24	7,30	2,85	3,00	28,17	28,00

Spectrele în vizibil

Spectrele în vizibil ale compuşilor, înregistrate pentru soluţiile 10^{-3} M în DMF au reliefat existenţa unor maxime slabe în jurul valorii 658 nm, specifice ionului Cu^{2+} într-o înconjurare pseudotetraedrică. S-a observat de asemenea un efect batocrom al curbelor de absorţie, datorat desigur naturii substituenţilor N-aminic (dietil, fenil, difenil) (vezi figura 2).

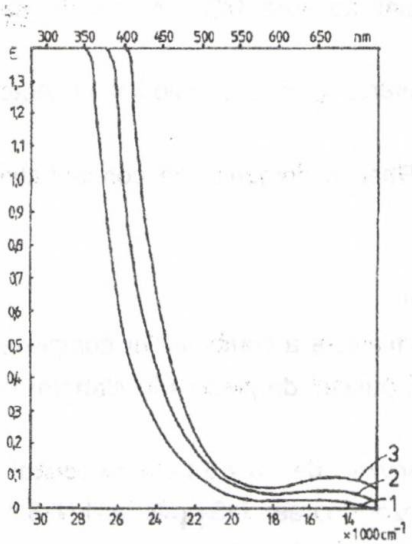
Spectrele IR

Spectrele IR înregistrate pentru complecşii MS_{14} şi MS_{15} pe substanţe pastilate în KBr au scos în evidenţă relative deplasări ale absorbţiilor caracteristice grupărilor C=S şi C=O, (vezi figurile 3 şi 4).

Participarea atomului de sulf din gruparea tioamidică la coordinare este susţinută de modificarea benzii de la 1290 cm^{-1}, care exprimă o contribuţie importantă a legăturii C=S şi care în spectrul combinaţiilor complexe apare deplasată şi cu intensitate micşorată. Înregistrările sub 700 cm^{-1} ar fi permis punerea în evidenţă a legăturilor Cu-N şi Cu-S.

Este totuşi de presupus o coordinare a ionului Cu(II) prin intermediul grupărilor carbonil şi tioamidă a tioureidelor studiate - folosite ca liganzi cu

generarea unor heterocicluri de 6 atomi, destul de stabile din punct de vedere termodinamic.



1. $[Cu(MS_1)_2]Cl_2$ sol. 10^{-3}M
2. $[Cu(MS_{14})_2]Cl_2$ sol. 10^{-3}M
3. $[Cu(MS_{15})_2]Cl_2$ sol. 10^{-3}M

Fig.2

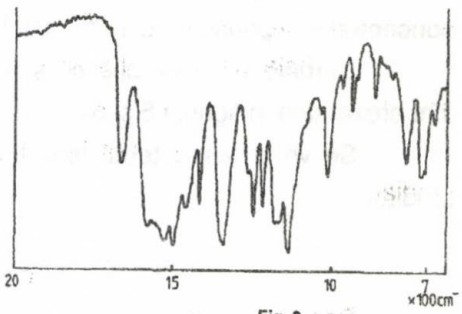
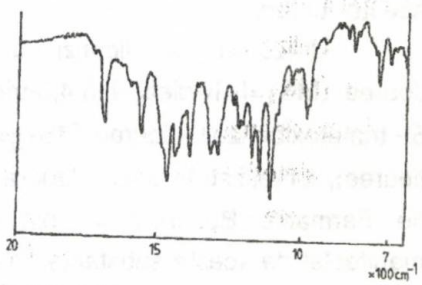
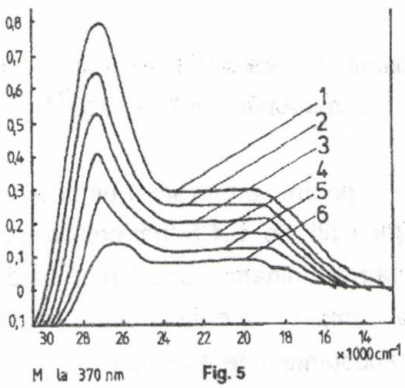


Fig. 3

$[Cu(MS_{14})_2]Cl_2$



$[Cu(MS_{15})_2]Cl_2$ Fig. 4



M la 370 nm Fig. 5

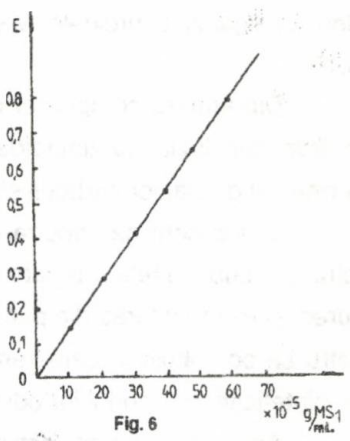


Fig. 6

Dozarea MS_1 pe baza reacţiei cu $FeCl_3$

MS_1 reacţionează în medii alcaline cu $FeCl_3$ cu apariţia unei colorații brun-roşii, caracteristică, cu absorţie specifică la 370 nm, datorată probabil unui transfer de sarcină.

Pe baza acestei reacţii, s-a efectuat dozarea MS_1 în limitele de concentraţie cuprinse între 10^{-4} - 10^{-3} g MS_1.

Curbele de absorbţie cît şi reprezentarea grafică a valorilor obţinute sînt prezentate în figurile 5 şi 6.

Se vede respecterea legii Lambert-Beer în domeniul de concentraţie studiat.

CONCLUZII

Ponderea importantă în chimia de actualitate a combinaţiilor complexe cu liganzi S şi N ca atomi donori a constituit punctul de plecare în elaborarea acestei lucrări.

Utilizarea ca liganzi a trei derivaţi de 3,4,5-trimetoxibenzoil-tiouree (MS_1=N,N-dietil-N'-3,4,5-trimetoxibenzoil-tiouree; MS_{14}=N-fenil-N'-3,4, 5 - trimetoxibenzoil - tiouree; MS_{15}=N,N - difenil - N' - 3, 4, 5 - trimetoxibenzoil - tiouree), sintetizaţi în cadrul laboratorului de Chimie farmaceutică al Facultăţii de Farmacie Bucureşti a fost justificată de potenţialul farmacodinamic manifestat de aceste substanţe. În consecinţă, am orientat studiul nostru către o aplicaţie practică, utilă poate în vitorul terapiei moderne.

În partea experimentală a lucrării am obţinut trei noi compuşi complecşi avînd ca liganzi tioureidele MS_1, MS_{14}, MS_{15}, iar ca atom metalic central Cu(II).

Din analiza compuşilor complecşi obţinuţi, din spectrele de vizibil şi IR, am tras concluzia că tioureidele studiate coordinează ionul de Cu^{2+} prin intermediul grupărilor carbonil şi tioamidă.

Ţinînd cont de importanţa ionului Cu^{2+} pentru organismul uman şi de faptul că substanţele utilizate ca liganzi (derivaţi de 3,4,5-trimetoxibenzoil-tiouree) prezintă interes din punct de vedere farmacodinamic, sperăm ca studiul nostru să contribuie la caracterizarea cît mai complexă a derivaţilor de tiouree nou sintetizaţi, cu scopul introducerii acestor substanţe în terapeutică.

Avînd în vedere activitatea de micşorare a metabolismului bazal demonstrată pe animale de laborator a substanţei MS_1 (N, N - dietil - N' 3, 4, 5 - trimetoxibenzoil - tiouree), am realizat o nouă metodă de dozare a acestei

substanțe. Metoda s-a dovedit simplă, folosește reactivi accesibili, nu necesită o aparatură costisitoare și a condus la rezultate reproductibile în limita erorilor experimentale.

BIBLIOGRAFIE

1. MISSIR, A. - Teză de doctorat, 1983

"Să gîndim global, să acţionăm local"

Prof. Dr. Marţian Cotrău

Editura Medicală, Bucureşti, 1992, 108 p., 7 fig.

Sub egida Centrului de Medicină preventivă şi a filialei de Cruce Roşie din Municipiul Bucureşti a apărut această lucrare de interes general şi sanitar sub forma unei broşuri cuprinzînd: Cuvînt înainte, Cap. I Poluare chimică, Cap. II Accidente în industria chimică, Cap. III Războiul chimic.

Lucrarea are o bibliografie bogată.

Toxicolog şi publicist de largă respiraţie, Prof. dr. M. Cotrău rămîne mereu în actualitate cu noutăţi şi idei noi, compatibile cu sănătatea şi viitorul întregii omeniri.

Fără a fi didactic şi rigid în terminologia ştiinţifică, materialul este instructiv şi uşor de citit şi se recomandă pentru o gîndire deschisă şi acţiune pe plan local, atît specialiştilor (chimişti, medici, farmacişti, proiectanţi, etc.) cît şi producătorilor şi consumatorilor.

În ultimă instanţă, cărticica se adresează milioanelor de cititori.

C.I.

N-arilacetamido-p(metil)fenilsulfone

Elena Bădău, Ioana Şaramet, Evelyne Theodule Kongo
Facultatea de Farmacie Bucureşti.

REZUMAT

În scopul testării activităţii farmacologice au fost sintetizate cinci noi N-arilacetamido-p(metil)fenil sulfone prin oxidarea ariltioacetarilidelor corespunzătoare.

Ca agent oxidant s-a folosit peroxidul de hidrogen în mediu de acid acetic, care s-a dovedit cel mai indicat în acest caz, întrucît sînt evidente unele oxidări degradative probabile, izolarea sulfonelor în stare de puritate avansată fiind mai uşoară.

Compuşii sintetizaţi au fost caracterizaţi prin valorile temperaturilor de topire, analiza elementară cantitativă de carbon şi hidrogen şi analiză spectrală în IR şi UV.

Verificarea oxidării cantitative a sulfurii la sulfonă, precum şi puritatea noilor compuşi s-a realizat prin metoda cromatografică în strat subţire.

SUMMARY

In order to test the pharmaceutical activity, new five N-arilacetamido-p(metil)phenilsulphone have been synthetized by oxidation of the corresponding arilthioacetanilides.

As oxidating agent it was used the hydrogen peroxide in acetic acid medium, which proved to be the most suitable in this case because thus some expected degradating oxidations can be avoided and the isolation of sulphones at an advanced stage of purity becomes easier.

The synthesized compounds have been characterized by their values of melting temperature, by elementary carbon and hydrogen quantitative analysis and the spectral analysis in IR and UV

The chromatographic of a thin layer method helped to control the quantitative oxidation of the sulphide to sulphore and the purity of the new compounds too.

Sulfone
Oxidare

Chimia sulfonelor cunoaşte numeroşi compuşi atît din seria alchilică cît şi din cea arilică, care s-au impus prin importanţa lor farmacologică.

O deosebită importanţa a cunoscut chimia sulfonelor prin descoperirea unor sulfone arilice, din care s-au impus ca medicamente derivaţii de la p, p'diamino-difenil sulfonă, substanţă cunoscută încă din 1908 şi descrisă de From şi Witman /1/, cunoscută azi sub numele prescurtat de D.D.S. sau "sulfonă mamă".

Această substanţă a devenit punctul de plecare pentru sinteza a numeroşi derivaţi cu interesante proprietăţi farmacodinamice, o etapă importantă fiind descoperirea în 1934 a activităţii bacteriostatice a sulfamidelor asupra microorganismelor.

În 1937, Buttler /2/, Fourneau /3/ şi alţii pun în evidenţă prin cercetări de laborator că D.D.S. este de 30 de ori mai activă asupra streptococilor decît sulfanilamida şi în acelaşi timp de 15 ori mai toxică decît aceasta.

Datorită acestui prag înalt de toxicitate, utilizarea acestei substanţe în tratamentul infecţiilor streptococice la om devenea aproape imposibilă, de aceea s-a căutat diminuarea toxicităţii prin blocarea funcţiilor aminice şi obţinerea de derivaţi, care păstrînd aceleaşi avantaje terapeutice, să prezinte o toxicitate care să facă posibilă utilizarea lor .

Rezultatul cercetărilor a dus la concluzia că un substituent stabil la gruparea aminică diminuează în mare măsură toxicitatea compusului, iar cei ce pot suferi o hidroliză în organism, prin punerea în libertate a "sulfonei mamă" nu pot fi utilizaţi datorită toxicităţii acesteia.

S-au obţinut astfel prin sinteză sulfone cu utilizări terapeutice /4,5/, ca de exemplu derivatul diacetilat al D.D.S.-ului, CH_3-CO-NH-C_6H_4-NH-COCH_3, folosit în infecţiile streptococice, sub denumirile Tebatina (utilizată în septicemii),

Promina, Sulfetrona, Diazona, Parmazolul, folosite cu succes în tratamentul leprei sau tuberculozei.

Şi în ultimii 15 ani s-au realizat numeroase sinteze de compuşi ce conţin în moleculă una sau mai multe grupe sulfonă, care s-au dovedit a avea importante proprietăţi bactericide, pesticide, acaricide /5,6/.

Luînd în consideraţie cercetările anterioare, în lucrarea de faţă am realizat sinteza unei noi clase de sulfone de formulă generală:

$$Ar\text{-}NH\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}SO_2\text{-}C_6H_4\text{-}CH_3 \qquad (I)$$

care conţin în moleculă o grupă SO_2 legată pe de o parte de un radical fenil substituit în para cu grupa metil, iar pe de altă parte o grupare arilamino acetilată, în scopul testării activităţii lor farmacologice şi a toxicităţii.

Aceşti compuşi au fost obţinuţi prin oxidarea tioeterilor corespunzători, care au fost sintetizaţi anterior prin condensarea dintre cloracetarilide şi p-metiltiofenoxidul de sodiu /7/ , după următoarea schemă de reacţie:

$$Ar\text{-}NH\text{-}CO\text{-}CH_2Cl + Na^+S^- \text{-} C_6H_4\text{-} CH_3 \rightarrow Ar\text{-}NH\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}S\text{-}C_6H_4\text{-}CH_3 + NaCl.$$

Oxidarea tioeterilor la sulfone s-a realizat cu peroxidul de hidrogen. Chiar dacă utilizarea ca agent oxidant a permanganatului de potasiu este mai eficientă decît cea a peroxidului de hidrogen, totuşi acesta din urmă a fost preferat, deoarece oxidarea poate fi dirijată mai uşor, aşa încît se pot evita ulterioarele oxidări degradative, iar izolarea sulfonelor este mai uşoară deoarece, spre deosebire de oxidarea cu permanganat de potasiu, nu apar impurităţi anorganice.

De asemenea, utilizarea altor agenţi oxidanţi: bicromatul de potasiu sau acidul azotic concentrat nu este indicată, aceştia avînd o acţiune foarte puternică, putînd conduce chiar la reacţii secundare, ca de exemplu nitrarea pe nucleul aromatic.

Reacţia de oxidare s-a efectuat cu peroxid de hidrogen 30% în soluţie de acid acetic.

Acţiunea favorabilă pe care o are acidul acetic ca solvent se bazează pe reacţia sa parţială cu perhidrolul, cînd se obţine acidul paracetic /8/.

Oxidarea cantitativă a tioeterilor la sulfone are loc prin folosirea unui exces de 50% peroxid de hidrogen la temperatura camerei, dacă timpul de reacţie este de cel puţin 24 de ore, prin încălzirea la reflux pînă la două ore.
S-au obţinut astfel 5 noi sulfone de formulă generală (I).

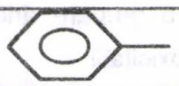
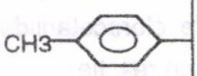
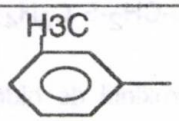
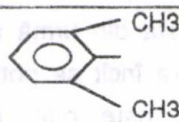
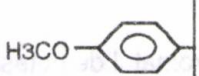
REZULTATE ŞI DISCUŢII

Rezultatele analizei elementare cantitative de carbon şi hidrogen (tabelul I) precum şi datele analizei spectrale în IR şi UV, confirmă structura compuşilor, dedusă din ecuaţiile chimice de sinteză.

Tabelul I

Noi N-ARILACETAMIDO - p - (METIL)FENIL - SULFONE

$Ar\text{-}NH\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}SO_2\text{-}C_6H_4\text{-}CH_3$

Nrt. Crt.	Ar.	Formula moleculară	C% clac./gasit	H% calc./găsit	T.t. °C	Rdt.%
1.		$C_{15}H_{15}NO_3S$	73,72/73,64	6,14/6,09	159	92
2.		$C_{18}H_{17}NO_3S$	63,36/63,92	5,61/5,68	165	94
3.		$C_{16}H_{17}NO_3S$	63,36/63,92	5,61/5,70	156	80
4.		$C_{17}H_{19}NO_3S$	61,19/60,14	5,99/5,81	178	85
5.		$C_{16}H_{17}NO_4S$	60,18/60,72	5,32/5,12	153	87

Toţi cei 5 noi compuşi sintetizaţi sînt solizi, de culoare albă. Se constată că trecerea de la sulfură la sulfonă conduce la o creştere apreciabilă a temperaturilor de topire, fapt constatat de noi şi în lucrări anterioare /9,10/.

Pentru verificarea oxidării cantitative a sulfurii la sulfonă s-a efectuat cromatografia în strat subţire. S-au folosit plăci gata preparate de silicagel Merck-60. Substanţa a fost dizolvată în acid acetic. Faza mobilă a fost alcătuită dintr-un amestec etanol - apă în raport de volum 2:1. Developarea s-a făcut prin tehnica ascendentă, într-o cuvă saturată, 15 minute, iar vizualizarea s-a realizat în vapori de iod.

S-au obținut spoturi unice. Valorile Rf-pentru sulfone sînt superioare celor ale sulfurilor corespunzătoare.

Spectrele de rotație-vibrație

În spectrele infraroșii ale noilor sulfone sînt prezente benzile de absorbție, care confirmă structura lor moleculară.

În zona vibrațiilor de valență sînt prezentate benzi corespunzătoare legăturii N-H din grupa amidă la 3340 cm^{-1} (fig.1).

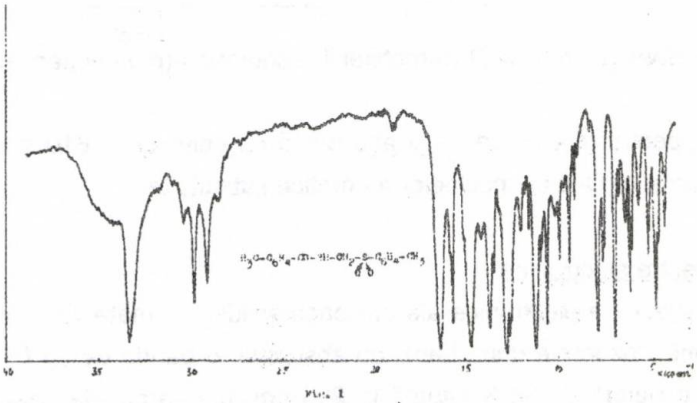


Fig. 1 Spectrul în IR al N-(p-metilfenil)-acetamido-(p'-metil)fenil sulfonei

Benziile vibrațiilor de valență C-H din nucleele aromatice sînt slabe comparativ cu alte benzi și se situează în regiunea 3100-3000 cm^{-1}. În schimb, benzile datorate vibrațiilor de valență ale grupelor CH_3 și CH_2, care se suprapun sînt mai intense și apar la 2980 cm^{-1} pentru vibrația antisimetrică și la 2928 cm^{-1} pentru cea simetrică.

În zona de amprentă sînt prezentate benziile corespunzătoare grupei amidă și anume la 1660-1650 cm^{-1} banda C=O, amidă I, la 1590 cm^{-1} banda C-N și N-H, amidă II, în concordanță cu datele din literatură. Benzile datorate nucleului benzenic C=C sînt intense și apar la 1590-1500,1400 cm^{-1}, benzi mai late indicînd suprapunerea cu alte benzi, probabil CH_2.

În spectrele noilor compuși sintetizați apar și benziile caracteristice grupei SO_2 la 1310 cm^{-1} pentru SO_2 antisimetric și la 1145 cm^{-1} pentru SO_2 simetric, benzi intense, care lipsesc în spectrele sulfurilor corespunzătoare (fig.2), fapt care dovedește cert oxidarea grupei sulfură la sulfonă.

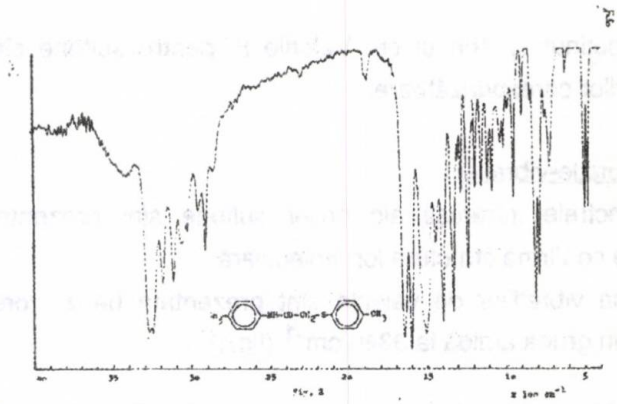


Fig. 2 Spectrul în IR al N-(p-metilfenil)-acetamido-(p'-metil)fenil sulfurii

În spectru sînt prezente şi alte benzi ca cele de la 810 şi 780 cm^{-1}, datorate vibraţiilor C-H ale nucleelor aromatice substituite.

Spectre electronice

În spectrele electronice ale ariltioacetarilidelor - materiile prime supuse oxidării - sînt prezentate două benzi de absorbţie: o bandă de tip E_2 situată la 213 nm şi o bandă de tip K situată la 256 nm, mai largă, de intensitate mai mică.

Oxidarea grupei tioeter la grupa sulfonă aduce după sine modificări ale spectrelor electronice.

În spectrele electronice ale arisulfonilacetarilidelor pe lîngă cele două benzi existente în spectrele tioeterilor corespunzători, mai există şi o a treia bandă la 230 nm (fig.3).

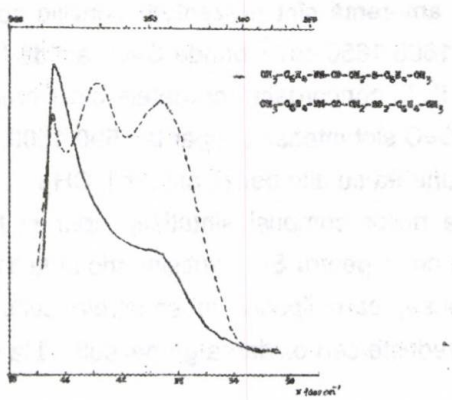


Fig. 3 Spectrele în UV ale sulfonei şi sulfurii corespunzătoare

Banda de la 213 nm este de tip E_2, iar cea de la 256 nm de tip K, datorată cromoforului benzenoid pi 6. Banda de la 230 nm este de tip K, deplasată hipsocrom, ca urmare a interacției electronice dintre grupa SO_2 și nucleul benzenic alăturat, fapt constatat și în lucrări anterioare /9,10/.

PARTEA EXPERIMENTALĂ.

Materiile prime folosite la oxidare au fost ariltioacetarilide obținute prin condensarea dintre cloracetarilide și p-metiltiofenoxidul de sodiu.

Cloracetilarilidele au fost obținute prin reacția de acilare a aminelor corespunzătoare de clorură de acetil (metoda Löfgren).

Reacția de condensare dintre cloracetarilide și tiocrezol s-a realizat după o metodă folosită anterior în sinteza unor tioeteri aromatici /9,10/ și anume prin transformarea prealabilă a tiocrezolului în sare de sodiu anihidră în urma tratării lui cu hidroxid de sodiu, în mediu de etanol benzen, 1:1 și distilare azeotropă a apei rezultate din reacție.

Analizele elementare de carbon și hidrogen s-au executat prin metoda semimicro.

Analizele spectrale în UV s-au realizat cu ajutorul unui spectograf de tip Specord UV-Vis, Carl Zeiss Jena, folosind tehnica soluțiilor în alcool.

Spectrele de rotație-vibrație s-au efectuat la pastile în bromură de potasiu cu ajutorul unui spectograf IR-75 Specord.

Sinteza N-(p-metilfenil)acetamido-p'(metil)fenil sulfonei

Într-un balon de 100 ml cu șlif, prevăzut cu refrigerent ascendent se introduc 0,212 grame (0,001 moli) feniltioacetanilidă, 1,2 ml H_2O_2 și 10 ml acid acetic. Se încălzește amestecul la reflux 2 ore. După un repaus de 24 de ore produsul cristalizat se filtrează și se recristalizează din acid acetic. Se obține 0,218 g produs brut, cu temperatura de topire 159°C.

Sinteza celorlalți compuși din tabelul I se realizează în mod similar.

CONCLUZII

Au fost sintetizate 5 noi sulfone care conțin gruparea sulfonă legată de un radical aril și de un radical acetamido, în scopul testării activității lor farmacologice.

Noii compuși au fost caracterizați prin analiza elementară cantitativă și analiza spectrală în UV și IR.

Puritatea noilor compuși a fost dovedită și prin cromatografie în strat subțire.

BIBLIOGRAFIE

1. From, W., Witman, Y. - Ber. Dtsch. Chim. abs., 1908, 41, 2264,
2. Buttler, G. A., Stephenson, D.,Smith, S., Ferving, T, Foster, G.R. - Lancet, 1937, 1, 34
3. Fourneau, R., Nitti, P., Boret, D., Tréfouël, Y. - Compt. rend. Soc. de sc., 1937, 204, 1763
4. Kaufman, H. P., Médicaments de synthèse, ed. Masson, 1957, 720-726.
5. Brookes, R.F., Granham, J.E., Cummings, W.A., Greenwoods, D., Jakson, B.S., Stevensen, H.A., - J. Sci. Food. Agric., 1957, 8, 31, 1958, 9, 111.
6. Reizschneider, W., - U.S. 3, 124, 619, (cl. 260-609)
7. Bădău, E., Șaramet, I., - Farmacia, 1989, XXXVII, 3.
8. Boseken, M.J., Arrias, E., - R., 1935, 54, 71
9. Iovu, M., Bădău, E., - Rev. Roum. Chim., 1981, 26, 8, 1149.
10. Iovu, M., Bădău, E.,- Rev. de Chimie, 1983, 34, 9.

Studiul comparativ al utilizării plantelor medicinale în medicina tradiţională şi terapeutica modernă, cu ajutorul calculatorului

Doina Drăgănescu, Corneliu Georgescu, Octavian Contz*
Facultatea de Farmacie;
* I. C. S. M. C. F.

REZUMAT

Ideea folosirii calculatorului ca mijloc de stocare şi prelucrare a datelor în domeniul plantelor a fost determinată de numărul mare de specii din lumea vegetală.

În lucrarea de faţă am creat o bază de date de 100 de plante (din cele mai utilizate în fitoterapie) comparînd încadrarea lor la diverse indicaţii terapeutice în medicina occidentală şi în medicina tradiţională chineză (MTC). Existînd plante pe care chinezii le utilizează la tratarea altor maladii decît europenii putem ajunge la o mai mare arie de folosire a plantelor în tratamentul bolilor.

SUMMARY

The ideea of using the computer to assist in storing and data processing in the field of plants has ben determined by the great number of the species of the vegetable great world.

On the present work a data base was created converting 100 plants (the most used in phitoterapy) comparing them with their framing within different theraputical prescriptions of the Occidental medicine with the MTC framing. If we take notice that the Chinese people use many plants treatment of other diseases then the European we can increase the aria of using the plants in disease treatment.

Plante medicinale
Calculator

Fitoterapia, ca mod de tratament global, a fost folosită încă din antichitate ca atare sau asociată cu alte tratamente care acționează sinergic (acupunctura, homeopatia și astăzi chimioterapia).

Plantele nu pot înlocui totdeauna chimioterapicele, fiind preferabilă asocierea dintre terapiile naturiste și chimioterapie. Medicamentele de origine vegetală sînt indicate în tratamentul bolilor cronice, deci pe o perioadă lungă de timp, pretîndu-se unui astfel de tratament deoarece au, în general, o acțiune slabă și mai puțin toxică. În multe domenii ale terapeuticii nu se poate renunța la aportul fitoterapiei, care este hotărîtor în unele boli cardiovsculare, afecțiuni hepatice, intestinale, respiratorii.

Numărul mare al plantelor cu bogat conținut în principii active a dus la ideea folosirii calculatoarelor electronice pentru stocarea și prelucrarea datelor, deci pentru constituirea unei baze de date și stabilirea relațiilor între existența unui anumit principiu activ (sau a unei suite de principii) și indicațiile terapeutice ale plantelor, descoperirea unor noi utilizări ale plantelor cunoscute și determinarea indicațiilor posibile pentru plante din flora spontană, neutilizate încă /1/.

În această lucrare, am studiat corelațiile între încadrarea plantelor în medicina occidentală și în medicina tradițională chineză, deși aceasta are la bază principii complet diferite de cele ale medicinii alopate.

Noi am folosit ca bază de date 100 de plante dintre cele mai des folosite în terapie. În prima fază, ca mijloc de prelucrare și stocare a datelor am folosit un microcalculator de tip HC - 85 și programul MASTERFILE. Ulterior baza de date a fost transferată pe un microcalculator compatibil IBM - PC, respectiv am utilizat sistemul dBASE III+.

În ambele versiuni se operează cu ajutorul unor tabele de opțiuni, ceea ce permite accesul oricărui utilizator. Aceste opțiuni se referă la:

-adăugarea de noi înregistrări la cele anterioare
- selectarea înregistrărilor după un anumit criteriu
- afișare înregistrărilor selectate după un anumit criteriu
- editarea (crearea/modificarea) unui tabel tip
- ștergerea unor înregistrări (sau selecții)
- tipărirea la imprimantă a înregistrărilor sau selecțiilor

- salvarea (înregistrarea) pe suport mgnetic a fişierelor (disc/bandă magnetică), etc.

Caracteristicile plantelor studiate, caracteristici ce pot deveni criterii de selecţie sînt:

- denumirea ştiinţifică
- denumirea populară
- încadrarea sistematică
- organul din care se extrag principiile active
- compoziţia chimică
- reacţii de identificare
- acţiunea pe aparate şi sisteme
- acţiunea farmacodinamică
- indicaţii terapeutice
- element - energie
- savoare

Menţionăm că ultimele două caracteristici sînt proprii medicinei tradiţionale chineze /2/.

Pentru realizarea scopului propus, după stocarea datelor, am făcut selecţii după: elemente, savoare, energie, iar rezultatele obţinute le-am comparat cu indicaţiile din terapia europeană.

Vom exemplifica prin trei selecţii reprezentative.

Primul criteriu este elementul Foc cu energia Yin şi savoare amar-cald. Plantele ce corespund elementului şi savorii sînt: CONVALLARIA MAJALIS L., DIGITALIS PURPUREA L., LEONORUS CARDIACA L., INULA HELENIUM L., ADONIS VERNALIS L., SILYBUM MARIANUM L.

Patru dintre aceste plante au acţiune demonstrată asupra miocardului în ambele tipuri de terapii, INULA HELENIUM L. şi SILYBUM MARIANUM L. au acţiuni diferite - prima este expectorantă şi spasmolitică, iar cea de a doua hepatoprotectoare.

O a doua selecţie a fost făcută avînd criteriu elementul APA cu energia Yang, deci utiizate de medicii tradiţionalişti chinezi pentru maladii ale rinichiului. Plantele selecţionate sînt: BETULA VERRUCOSA, EQUISETUM ARVENSE Ehrh., JUNIPERUS COMMUNIS L., MARRUBIUM VULGARE L., MELILOTUS OFF. L., VACCINIUM MYRTILLUS L., VINCA MINOR L., TARAXACUM OFF. L., SAMBUCUS NIGRA L., ARCTOSTAPHYLOS UVA-URSI L., FRAXINUS EXCELSIOR W., SOLIDAGO VIRG AUREA L. /4/.

Plantele notate cu asterix au acțiune diuretică recunoscută. La MARRUBIUM VULGARE L. acțiunea diuretică poate fi prezentă deoarece în compoziția sa există și saponine. VINCA MINOR L. este uzual folosită ca hipotensiv, vomitiv, astringent și antigalactagog. În afara complexului de alcaloizi care explică acțiunile de mai sus, planta conține și flavone, de unde posibilitatea acțiunii diuretice / 3 /.

O ultimă selecție pe care o prezentăm este cea a plantelor încadrate la elementul PĂMÎNT - YANG cu savoare dulce - rece : JUNIPERUS COMMUNIS L., TILIA SP., MELISSA OFF. L., ARCTIUM LAPPA L., FRAXINUS EXCELSIOR, GALEGA OFF L.. Plantele cuprinse la elementul PĂMÎNT cu savoare dulce sînt indicate în terapia chineză pentru afecțiuni ale splinei și stomacului; în medicina occidentală nu sînt cunoscute plante cu această utilizare, dar se poate avea în vedere folosirea lor în acest scop.

Aceste cîteva exemple nu pot epuiza plaja largă de utilizare a calculatorului în domeniul fitoterapiei. Selecțiile se fac rapid, pe un număr oricît de mare de plante și criterii, stabilirea acestora conducînd la lărgirea domeniului în care sînt folosite aceste plante, la mai buna lor asociere în terapie / 5 /.

BIBLIOGRAFIE

1 . Constantinescu Gr. D., Hațieganu Elena. - Plante medicinale - Editura Medicală, București, 1979
2. Popescu M., Contz O. - Medicina tradițională chineză: principii de bază, diagnostic și tratament, București, 1967
3. Bojor O., Alexan M. - Plantele medicinale și aromatice de la A la Z - Editura RECOOP , București, 1987
4. Chirilă P. - Medicină naturistă - Editura Medicală, București, 1987
5. Georgescu C., Ciulei I. - Baze de date structurate pe problema plantelor medicinale - Simpozionul "Farmacia și informatica", București, 1989.

Combinaţii complexe ale manganului cu peniciline de tip β-lactamic

Victoria Aldea, Maria Brezeanu* , Aurelia Meghea*
Facultatea de Farmacie Bucureşti,
*Facultatea de Chimie Bucureşti

REZUMAT

S-a efectuat un studiu fizico-chimic şi analitic asupra celor trei compuşi ai manganului(II) cu meticilina, oxacilina şi cloxacilina.

Combinaţiile separate se prezintă sub forma unor pulberi amorfe, albe, insolubile în apă, uşor solubile în DMF, solubile în alcool metilic şi etilic.

Noii compuşi au fost caracterizaţi prin determinări cantitative de C, N, S, Mn, iar structura lor a fost confirmată prin analiza spectrală în IR, spectre electronice, spectre de rezonanţă electronică de spin, efectuîndu-se şi determinări de conductivitate electronică moleculară.

SUMMARY

A physical-chemical and analytical study on the three compounds of the manganese(II) with methyciline, oxaciline and cloxaciline has been accomplished.

The separate combinations have appeared under the form of amorphous, white, insoluble in water, easily soluble in DMF, soluble in metylic and ethylic alcohol powders.

The new compounds have been characterized by C, N, S, Mn quantitative measurements and their structure have been confirmed by spectral analysis in IR, by electronic spectra, by spin electronic resonance spectra, being done, at the at the same time, measurements of electric molecular conductivity.

Peniciline beta-lactamice
Complecşi ai manganului

Folosind drept ion metalic manganul(II), iar drept liganzi: meticilina, oxacilina şi cloxacilina, s-a reuşit să se obţină şi să se caracterizeze trei combinaţii complexe care corespund formulei generale:

MnL_2 (L=meticilină, oxacilină, cloxacilină)

Din examinarea condiţiilor de obţinere ale acestor combinaţii se desprind următoarele:

- natura speciei separate nu depinde de natura anionului şi nici de temperatură;

Combinaţiile separate din aceste sisteme se prezintă sub forma unor pulberi amorfe, albe, practic insolubile în apă, uşor solubile în DMF, solubile în alcool metilic şi etilic.

Combinaţiile obţinute au fost caracterizate prin spectre electronice, spectre de vibraţie, spectre RES şi determinări de conductivitate electrică moleculară.

Conductivitatea electrică moleculară

Formularea atribuită combinaţiilor complexe studiate, în sensul stabilirii tipului de electrolit a fost confirmată de determinarea conductivităţii lor electrice moleculare. /1/

Datele obţinute pentru combinaţiile complexe ale manganului(II) şi prezentate în tabelul I confirmă natura de neelectroliţi a acestora.

Tabelul I

Conductivitate electrică moleculară

Combinaţia	Ω ohmi^{-1}cm^{2}mol^{-1} în D.M.F.	Tipul electrolitului
Mn(meticilină)$_2$	11	neelectrolit
Mn(oxacilină)$_2$	7	neelectrolit
Mn(cloxacilină)$_2$	10	neelectrolit

Spectre electronice

Pentru combinaţiile complexe ale manganului(II) este caracteristică starea de spin maxim, cu termenul fundamental ^6S. Deoarece acest termen

este nedegenerat, nu poate fi scindat de un cîmp cristalin, indiferent de simetrie. Absența unui alt termen sextet implică faptul că toate tranzițiile d-d vor fi interzise de spin și interzise Laporte. În consecință, este de așteptat ca toate benzile de absorbție atribuite cîmpului cristalin să fie de o intensitate foarte slabă /2/.

Pe baza diagramei Tanabe - Sugano (Fig.1) se poate prevedea ca spectrele combinațiilor complexe tetraedrice ale Mn^{2+} să conțină trei benzi în regiuni bine definite și anume: în regiunea 21.000- 24.000 cm^{-1}; în regiunea 26.000- 29.000 cm^{-1}; și în regiunea 35.000-38000 cm^{-1} R. Este de remarcat că spectrele datorate cîmpului cristalin sînt greu de observat pentru combinațiile complexe ale Mn(II) cu liganzi organici, deoarece chiar o absorbție foarte slabă a ligandului în regiunea vizibil este suficientă pentru a masca benzile atribuite tranzițiilor d-d.

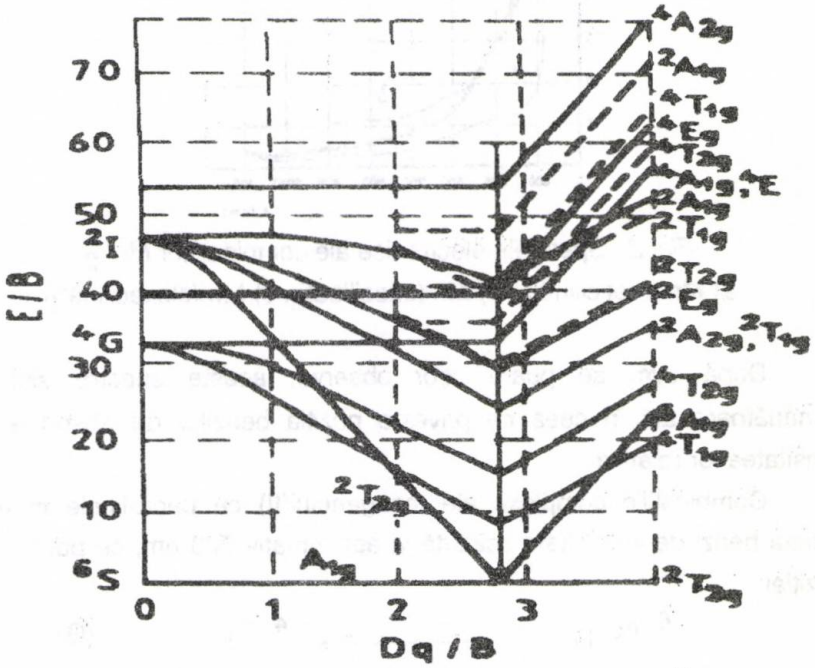


Fig. 1 Diagrama Tanabe - Sugano pentru ionul d^5

În general, valorile parametrului 10 D_q pentru orice ligand dat sînt mici față de acelea ale ionilor bivalenți apropiați de manganul (II), ca o consecință a volumului ionic mai mare și deci a puterii de polarizare scăzute a ionului Mn (II).

Parametrul nefelauxetic β nu diferă mult de unitate, ceea ce justifică părerea unui puternic caracter ionic pentru combinațiile complexe ale manganului. Valorile cele mai scăzute pentru parametrul β sînt observate în combinațiile complexe tetraedrice.

Pentru a obține unele informații privind structura combinațiilor complexe obținute au fost înregistrate spectrele electronice în reflexie ale acestora (Fig. 2).

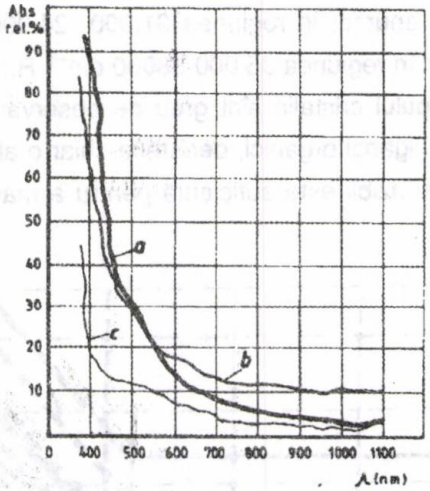


Fig. 2 Spectrele electronice ale combinațiilor MnL_2
a) Mn (meticilină)$_2$, b) Mn (oxacilină)$_2$, c) Mn (cloxacilină)$_2$

După cum se poate ușor observa, aceste spectre sînt foarte asemănătoare atît în ceea ce privește poziția benzilor de absorbție, cît și intensitatea lor relativă.

Combinațiile complexe ale manganului(II) cu penicilinele menționate prezintă benzi de intensitate scăzută la aproximativ 500 nm, ce pot fi atribuite tranziției:

$$^6 Ag_{\,Ig} \longrightarrow {}^4 T_{Ig} \qquad (G)$$

Spectre de vibrație

Au fost înregistrate spectrele de vibrație ale combinațiilor complexe: Mn (meticilină)$_2$, Mn(oxacilină)$_2$, Mn(cloxacilină)$_2$, precum și ale liganzilor liberi în domeniul 500-4000 cm^{-1}; în diagramele din fig. 3, 4 sînt prezentate spectrele

acestor compuşi. Din examinarea acestor date se pot face următoarele aprecieri:

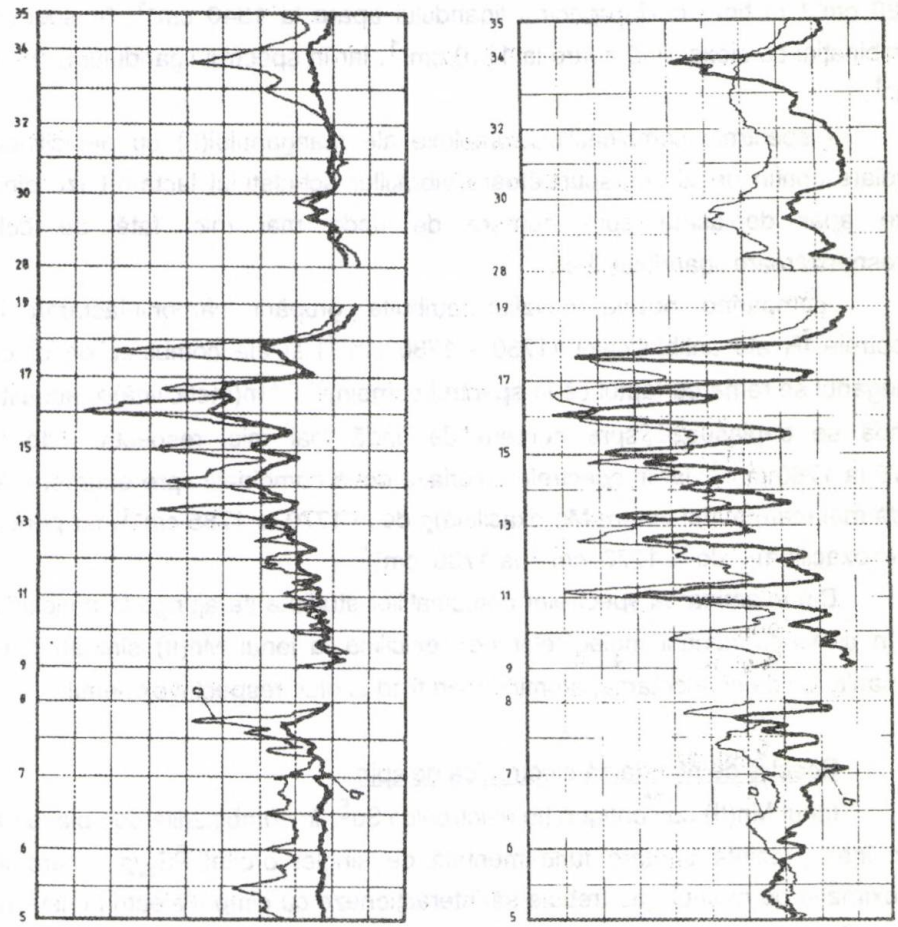


Fig. 3 Spectre de vibraţie; a) Mn (meticilină)$_2$, b) Meticilină
Fig. 4 Spectre de vibraţie; a) Mn (cloxacilină)$_2$, b) Cloxacilină

- banda amidă I din spectrul antibioticului se deplasează spre numere de undă mai mici în spectrele combinaţiilor complexe, de exemplu, în spectrul combinaţiei Mn(meticilină)$_2$ dela 1670 cm^{-1} la 1660 cm^{-1}.

-banda, care în spectrul liganzilor liberi apare în domeniul 1500-1540 cm^{-1} şi se deplasează cu cîte 10-15 cm^{-1} spre numere de undă mai mari în spectrul combinaţiei cu meticilină şi a celei cu cloxacilină şi spre numere de undă mai mici în spectrul combinaţiei cu oxacilină, este atribuită frecvenţei grupării amidă II ;

-sînt prezente de asemenea frecvențele vibrațiilor grupării amidă III, deplasate spre numere de undă mai mici față de cele corespunzătoare ligandului liber. Astfel, în spectrul combinației cu oxacilină aceasta apare la 1320 cm^{-1} în timp ce în spectrul ligandului apare la 1340 cm^{-1}; în spectrul combinației cu cloxacilină apare la 1310 cm^{-1}, iar în spectrul ligandului la 1340 cm^{-1};

- spectrele combinațiilor complexe ale manganului(II) cu penicilinele studiate conțin benzi corespunzătoare vibrațiilor scheletului lactam-tiazolidinic care apar deplasate spre numere de undă mai mici față de cele corespunzătoare ligandului liber;

-comparînd poziția benzilor atribuite grupării carbonil-lactamă în spectrele IR ale antibioticelor (1760 - 1780 cm^{-1}) și ale combinațiilor lor cu manganul se remarcă faptul că în spectrul combinației Mn(meticilină)$_2$, această bandă se deplasează spre numere de undă mai mici respectiv de la 1775 la 1760 cm^{-1}, iar în spectrele celorlalte două combinații spre enumere de undă mai mari, astfel pentru Mn(oxacilină)$_2$ de la 1770 la 1785 cm^{-1}, iar pentru Mn(cloxacilină)$_2$ de la 1770 cm^{-1} la 1780 cm^{-1}.

Din examinarea spectrelor combinațiilor studiate se ajunge la concluzia că în urma coordinării moleculelor de penicilină la ionul Mn(II) sînt afectate grupările amidă și β-lactamă, atomii donori fiind azotul, respectiv oxigenul.

Spectre de rezonanță electronică de spin

Ionul Mn(II) cu configurație electronică $3d^5$, în combinațiile complexe de spin înalt prezintă o stare fundamentală de singlet orbital $^6S_{S/2}$, care în aproximație de ordinul I nu trebuie să interacționeze cu cîmpul electric cristalin. Totuși, în aproximații de ordin superior, acțiunea simultană a gradientului cîmpul electric și a interacției spin-spin scindează nivelele energetice. Hamiltonianul de spin corespunzător are forma:

$$H = g\beta H.S + D[S_Z^2 - \tfrac{1}{3}S + (S+1)] + E(S_X^2 - S_Y^2) + \tfrac{1}{6}a(S_1^4 + S_2^4 + S_3^4 - \tfrac{707}{16}) + \tfrac{7F}{36}(S_Z^4 - \tfrac{95}{14}S_Z^2 + \tfrac{81}{16}) + AS.I - \gamma H_0.I + Q'(I_Z^2 - \tfrac{35}{12}),$$

în care: primul termen gβH.S- redă interacția Zeeman dintre cîmpul magnetic exterior și momentele magnetice ale electronilor cu spini impari;

-D, E, F - parametri de scindare anizotropi în cîmp magnetic nul;

-AS.I - indică interacția hiperfină dintre momentele magnetice electronice și nucleare;

- $\gamma H_0.I$ - termenul Zeeman nuclear, iar

- ultimul termen redă interacția de cuadropol.

Neglijînd termenii hiperfini și de cuadropol, în spectrele RES ale monocristalelor se pot observa cinci tranziții, corespunzătoare variației spinului electronic $\Delta M_S = 1$. Aceste tranziții sînt de forma:

$$\pm 5/2 \rightarrow \pm 3/2 \; h\nu = g\beta H \pm 2D(3\cos^2\theta - 1) \pm 2ap,$$

$$\pm 3/2 \rightarrow \pm 1/2 \; h\nu = g\beta H \pm D(3\cos^2\theta - 1) \pm 5\,1/2\,ap,$$

$$1/2 \rightarrow -1/2 \; h\nu = g\beta H,$$

$$\text{unde, } p = \tfrac{1}{8}(35\cos^4\theta - 30\cos^2\theta + 3 + 5\sin^4\theta\cos^4\theta)$$

-unghiul dintre vectorul inducției cîmpului magnetic și direcția distorsiunii axiale.

În spectrele pulberilor se observă numai tranziția 1/2 → -1/2 întrucît datorită dependenței unghiulare a tranzițiilor

$$\pm 5/2 \rightarrow \pm 3/2 \quad \text{și} \quad \pm 3/2 \rightarrow \pm 1/2$$

aceste picuri de absorbție se lărgesc și nu se mai rezolvă.

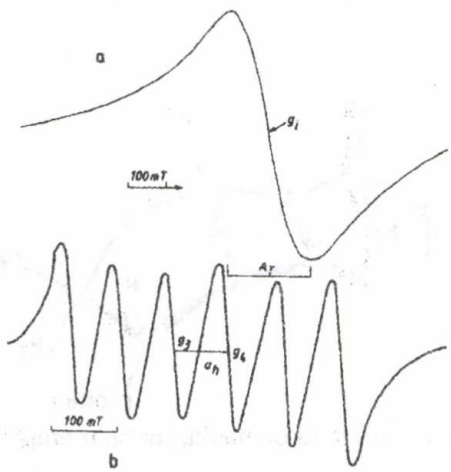


Fig. 5 Spectre R.E.S. ale combinației Mn (oxacilină)$_2$

a) pudră, b) în H_2SO_4

Semnale RES de acest fel se obțin pentru combinațiile de tipul MnL_2 (Fig. 5 a), iar parametrii g izotropi și lățimea liniei sînt prezentați în tabelul II:

Tabelul II

Caracteristici ale spectrelor R.E.S.

Combinația complexă	g_1	A_T , (mT)
$Mn(meticilină)_2$	2,003	343
$Mn(oxacilină)_2$	2,004	389
$Mn(cloxacilină)_2$	2,004	432

În pudre diluate magnetic sau soluții se poate pune în evidență și structura hiperfină provenită din intersecția momentelor magnetice electronice cu cele ale nucleelor cu număr cuantic de spin nuclear impar sau semiîntreg. Pentru nucleul de mangan, I = S/2, ceea ce conform multiplicității (2I + 1) conduce la șase componente de structură hiperfină.

Pentru cele trei combinații complexe de Mn(II) prezentate anterior, s-au obținut în acid sulfuric concentrat spectre izotrope cu structură hiperfină rezolvată, ca în fig. 5 b și cu parametri apropiați: factorii g la liniile centrale - g_3 = 2,036 și g_4 = 1,980, iar constanta de scindare hiperfină a_h = 90 mT similar parametrilor etalonului de Mn(II) în pudră de CaO. Lățimea liniilor a fost însă mai mare de cca. 31 mT (mili-Tesla).

Pe baza datelor obținute în urma deteminărilor de conductivitate, analiza spectrelor IR, electronice RES, se poate aprecia că cea mai probabilă structură a combinațiilor complexe studiate ar putea fi reprezentată schematic ca cea din Fig.6.

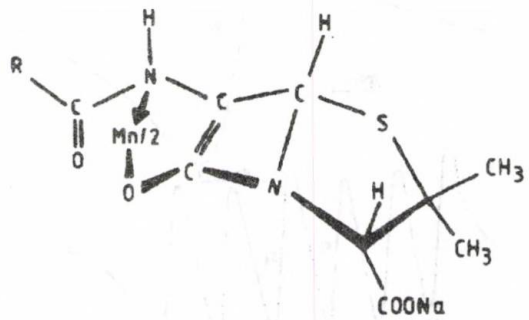


Fig. 6 Structura combinațiilor cu mangan

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza și analiza combinațiilor

Mn(metacilină)$_2$. Soluția obținută prin dizolvarea a 0,5 g metacilină în 5 ml apă se adaugă soluției obținute prin dizolvarea a 0,1 g $MnSO_4.H_2O$ în 5 ml apă. Soluția rezultată se menține 24 de ore la temperatura camerei, cînd se obține o substanță de culoare roz care este filtrată la vid și spălată cu apă distilată.

Mn(oxacilină)$_2$. Se dizolvă 0,5 g oxacilină în 3 ml apă și se adaugă la aceasta o soluție obținută prin dizolvarea a 0,1 g $MnSO_4$. H_2O în 3 ml apă; imediat se formează o substanță de culoare albă, care este filtrată și spălată cu apă distilată.

Mn(cloxacilină)2 . Se dizolvă 0,5 g cloxacilină în 5 ml apă și se adaugă o soluție obținută prin dizolvarea a 0,12 g $MnCl_2$. $4H_2O$. Se obține o substanță alb-gălbuie care este filtrată și spălată cu apă distilată.

Rezultatele analizei elementare pentru noii compuși sînt prezentate în tabelul III.

Tabelul III.

Date analitice

Combinația complexă	Mangan % calc. / găsit	Carbon % calc. / găsit	Azot % calc. / găsit	Sulf % calc. / găsit
Mn (meticilină)$_2$	5,93 / 6,02	45,46 / 45,16	6,27 / 6,22	7,16 / 7,95
Mn (oxacilină)$_2$	5,67 / 6,44	48,87 / 52,37	9,00 / 8,03	6,85 / 4,22
Mn (cloxacilină)$_2$	5,28 / 5,36	45,46 / 47,05	8,37 / 8,63	6,37 / 6,43

CONCLUZII

S-au studiat condițiile de reacție și produșii de reacție, determinîndu-se pentru fiecare, compoziția cantitativă a elementelor constituente, spectrul de

vibrație în IR, spectrele electronice și spectrele de rezonanță electronică de spin, precum și conductivitatea electrică moleculară.

Din analizele efectuate s-au atribuit formulele moleculare ale compușilor obținuți.

BILBLIOGRAFIE

1. - Ballhausen H. - Introduction to Ligand Field Theory Mc.Graw-Hill, 1962
2. - Foster L.S., Armond K. D. J. - Chem. Phys.,1961, 34.2193,

Personalitatea lui Constantin C. Hepites oglindită în istoria farmaciei românești

Ana Carata
Facultatea de Farmacie București

REZUMAT

C.C. Hepites, medic și farmacist, profesor și cercetător, a fost una din cele mai cunoscute și mari personalități de farmacie din secolul al XIX-lea.

Marele său merit este elaborarea Farmacopeei Române, ediția întîia, 1862, care a adus mari servicii modernizării practicii medicale și farmaceutice din România și a anticipat numeroase lucrări de acest gen din peninsula Balcanică și din lume.

A fost profesor la Școala Națională de Medicină și Farmacie din București între anii 1858 și 1864.

A depus o vastă activitate socială ca primar, ca președinte al Camerei de Comerț, al Comitetului școlar etc., în orașul Brăila.

De aceea, astăzi, în orașul Brăila și în farmacia românească i se perpetuează numele său, în presă, în viața farmaceutică și în viața publică.

SUMMARY

C.C. Hepites was a physician and a chemist, a professor and a researcher and he was one of the greatest personalities wellknown in the field of farmaceutics of the 19-th century.

His most outstanding achievement was working out the "Romanian Pharmacopoeia", First Edition in 1862, that played a very important contribution to the modernization of the medical and pharmaceutical training in Romania and he paved the way for several works in the related field to come to light in the Balkan Peninsula and all over the world.

He was a professor at the National School of Medicine and Pharmaceutics in Bucharest between 1859 and 1864.

He was also involved in social activities and made a lot of efforts as a Mayor of Brăila town and as a president of the Chamber of Commerce, of the Scholar Committee etc.

Therefore, nowadays, not only in Brăila but in the history of the Romanian Pharmaceutics his name is commemorated publicly and celebrated in mass-media and in pharmaceutical life as one of the most reprezentative personalities.

Istoria farmaciei
Aniversări

În ziua de 7 august 1990, s-au împlinit 100 de ani de la trecerea în nefiinţă a farmacistului şi medicului Constantin C. Hepites.

S-a născut la data de 25 noiembrie 1804, lîngă Bucureşti, la Mînăstirea Cernica, fiind cel mai mic fiu al unei familii cu 14 copii. Tatăl, negustor grec, mama româncă, au trăit o perioadă în Craiova, apoi în Bucureşti, avînd o proprietate în actuala stradă Smîrdan. La vîrsta de patru ani a rămas orfan de tată.

În 1812, la vîrsta de 8 ani, a fost trimis la Viena, unde fratele său cel mai mare, Petre Hepites, studia medicina.

Pînă la vîrsta de 15 ani, la Viena, C. Hepites a învăţat limbile franceză, italiană, germană, engleză.

La 16 ani,a început studiul farmaciei şi medicinei, fiind întreţinut de fratele său mai mare, devenit medic şi stabilit la Odessa. Paralel cu studiul farmaciei şi medicinei, C.C. Hepites a învăţat şi limba greacă.

În 1826, a obţinut diploma de farmacist şi mai tîrziu şi pe cea de medic, la Universitatea din Viena.

După obţinerea diplomelor se duce la fratele său, la Odessa. După doi ani, în 1828, îşi echivalează diploma de spiţer la Universitatea din Harkov.

Cu toate insistenţele fratelui său de a rămîne în Rusia, C.C. Hepites se reîntoarce în ţară. La 4 septembrie 1830, este menţionat medic al carantinei Brăila (prima dată care-l semnalizează în acest oraş). La 1 Aprilie 1831 este însărcinat şi cu serviciul sanitar al judeţului Brăila. Se căsătoreşte cu Smaranda Dâmboviceanu, fata serdarului Ioan Dâmboviceanu din Bucureşti.

În 10 martie 1832, cere ocîrmuirii judeţului Brăila să-i aprobe deschiderea unei spiţerii în acest oraş, justificînd cererea sa din dorinţa de a

pune capăt faptului că, "neguțătorii și evreii țin în prăvăliile și casele lor doftorii proaste și otrăvi". /1/

Totodată C.C. Hepites cere privilegiul ca timp de 15 ani să nu se mai înființeze altă farmacie, invocînd motivul cheltuielilor mari și riscurile ce le implică această "afacere".

Faptele relatate în ultimele două fraze ne reamintesc unele evenimente din viața farmaceutică românească, din secolele al XVIII-lea și al XIX-lea și anume:

1. Pe întreg teritoriul țării, apar dese cereri ale spițerilor pentru limitarea numărului de farmacii, în anumite zone și orașe.

2. Preocupările farmaciștilor și ale autorităților pentru reglementarea deținerii și difuzării medicamentelor și substanțelor medicamentoase numai de către specialiștii pregătiți în acest scop. În fapt, această preocupare nu s-a încheiat nici după publicarea unor acte normative care au interzis comercianților să dețină și să distribuie medicamente.

3. Cele două profesii, medicina și farmacia au continuat să fie practicate de una și aceeași persoană (fenomen menținut pînă la sfîrșitul secolului al XVII -lea și excepțional mai tîrziu) deși încă din prima parte a secolului XIX, s-a interzis oficial medicului să dețină farmacie și farmacistului să dea consultații medicale.

La 27 aprilie 1832, autoritățile au refuzat privilegiul cerut, dar au aprobat înființarea farmaciei "Aquila Română". Aici, C.C. Hepites va executa sistematic și analize chimice.

Prin activitatea farmaceutică prestată în mai multe direcții: asistența farmaceutică a populației, analizele toxicologice și chimice ale apelor minerale, învățămîntul farmaceutic, elaborarea primei farmacopei române, etc., farmacistul și medicul C.C. Hepites rămîne o mare personalitate în istoria farmaciei românești.

"Spițerul" C.C. Hepites din Brăila a fost citat alături de "spițerul" M. Tr. Steege din București că a efectuat analize chimice, toxicologice încă din anul 1833. Într-adevăr, la 10 aprilie 1833, C.C. Hepites a făcut un raport către Comitetul carantinelor în care a denunțat cazurile de otrăviri constatate și confirmate prin analiză de el și anume : la 16 martie 1833 cînd au fost otrăvite într-o casă, patru persoane "care au mîncat dintr-o pîine împrumutată de la o vecină" /1/. Din raportul lui Hepites, pîinea a fost otrăvită cu praf de

"deutohydroclorat de mercur". Alte două cazuri de otrăviri, analizate de Hepites, s-au datorat biclorurii de mercur.

În același an, este menționat și alt farmacist care efectuează analize toxicologice. De aceea, anul 1833 este considerat primul an în care s-au efectuat analize medico-legale în țara noastră.

Vorbind despre Constantin C. Hepites și farmacia sa, Dr. Pompei Samarian face următoarele aprecieri: "Viața, ca și activitatea acestui doctor constituie o pagină luminoasă în istoria medicinei românești" /1/. Această afirmație este integral valabilă, dar ca farmacist și pentru istoria farmaciei românești.

Despre farmacia "Aquila română", dr. Pompei Samarian spune că a fost "prima spițerie din Brăila, spițerie model, cu laborator de analize chimice în care au lucrat, sub conducerea lui Hepites, toți cei care voiau să se instruiască; după cîțiva ani de la înființare, laboratorul lui Hepites era cunoscut în toată țara, cel mai autorizat în materie de analize" /1/.

Practician distins și apreciat de concetățeni, a fost ales primar al orașului Brăila în 1840, demnitate pe care a deținut-o timp de 15 ani.

A fost președintele Camerei de comerț din localitate, pînă la vîrsta de 78 de ani. A mai deținut funcția de președinte al Eforiei Școalelor și al Comitetului școlar local.

În 1847, publică la București lucrarea " Însușirea fizică a apei minerale numită Balta Albă", iar fondurile obținute prin vînzarea lucrării au fost donate sinistraților marelui incendiu din București din acel an. Faptul atestă omenia ce-l caracteriza pe C.C.Hepites.

Referitor la contribuția lui C.C. Hepites la învățămîntul farmaceutic, menționăm preocupările sale, prin instruirea elevilor în farmacia proprie, încă de la înființare (1832).

La 1844, C.C. Hepites încearcă să organizeze un curs de pregătire în arta farmaciei, la Brăila.

În 1858, C.C. Hepites este chemat de către Dr. Carol Davila, pentru a preda cursurile de chimie, fizică, materia medica și arta de a formula, la Școala Națională de Medicină și Farmacie din București /2/.

În memoriul înaintat de către Carol Davila ministerului, pentru numirea lui C.Hepites ca profesor, se apreciază că este cel mai potrivit dintre toți spițerii pentru această funcție, avînd cunoștințele necesare.

În 1860, din însărcinarea lui Carol Davila, C. Hepites este desemnat responsabil cu elaborarea farmacopeei române, fiind numit totodată "cap al mesei ştiinţifice" din direcţia sanitară. Farmacopeea Română ediţia I este o operă de mare valoare ştiinţifică şi istorică pentru farmacia românească.

C.C. Hepites a fost membru al Consiliului Sanitar Superior şi profesor pînă în 1864, după care s-a retras la farmacia sa. Ultimii ani de viaţă i-a petrecut în Brăila. În 1882 a suferit un accident care l-a obligat să se retragă din viaţa activă. A decedat la 7 august 1890, în vîrstă de 86 ani.

Într-o scrisoare adresată copiilor lui (7 în viaţă din cei 18 cîţi a avut) îşi caracterizează viaţa astfel: "Am credinţa că în lungul interval de timp cît am slujit ţării mele, nu i-am fost cu totul nefolositor şi că multă vreme vor trăi în urma mea tineri dintre acei care m-au văzut la lucru. Lor le este dat să mă judece. Aş fi dorit să fac mai mult decît am făcut, aş fi dorit să aduc ţării mele foloase mult mai mari, însă fiecare om pe lume îşi are destinul său şi adeseori împrejurările nu-l lasă să facă ceea ce cunoştinţele sale i-ar fi permis" /1/.

Nu ştim ce ar mai fi dorit C. Hepites să facă, dar trebuie să recunoaştem că a făcut mult pentru societatea românească.

Constantin C. Hepites a fost în primul rînd omul de omenie care prin cunoştinţele sale şi prin munca sa de peste şase decenii a vegheat cu devotament la alinarea suferinţelor celor bolnavi şi sărmani.

În al doilea rînd, a fost profesorul care, din dragoste pentru profesie, s-a dedicat pentru o vreme şi instruirii discipolilor.

Totodată a fost cercetătorul care, prin opera sa F.R., Ed. I şi lucrările publicate, precum şi prin analize chimice complexe efectuate în laboratorul propriu, a contribuit la progresul farmaciei.

Paralel cu aceste preocupări manifestate în munca sanitară, trebuie să menţionăm şi pe aceea de om politic, de fruntaş în viaţa politică a Brăilei. De aceea numele său se perpetuează în oraşul Brăila, casa lui fiind declarată casă memorială, iar farmaciştii de acolo nu pierd nici un prilej pentru a arăta că sînt urmaşii lui C.C. Hepites, una din cele mai mari personalităţi ale veacului al XIX-lea.

BIBLIOGRAFIE

1. Dr. Pompei Gh. Samarian - Medicina şi farmacia în trecutul românesc, vol.II, Tipografia Cultura Buc., 1938, 206-207, 433-435

2. x x x Colectiv - Învățământului medical și farmaceutic din București, de la începuturi pînă în prezent, Intr. Poligr. "Arta grafică", Buc., 1963
3. x x x Colectiv - Semicentenarul Facultății de Farmacie din București - Editura Medicală, Buc., 1976
4. V. Lipan - Farmacia românească în date, Braunschweig,1990

Cercetări privind efectul hepatoprotector al algei *Spirulina platensis* L.

Denisa Mihele, Elena Cristea, D. Lupuleasa, Alexandra Petrilă
Facultatea de Farmacie București

Rezumat

S-au studiat efectele algei *Spirulina platensis* L. și a unui extract apos hidrolizat, neutralizat și evaporat la sec, asupra intoxicației cu tetraclorură de carbon și asupra regenerării ficatului la șobolani cu hepatectomie parțială.

Alga sub formă de granulat a protejat animalele față de agentul hepatic și a favorizat procesul de regenerare hepatică într-o măsură mai mare decît extractul apos.

Spirulina platensis L.
Acțiune hepatoprotectoare

Alga *Spirulina platensis* L. este cunoscută ca fiind una din cele mai promițătoare surse de proteine vegetale (69,50%) față de alte surse proteice, ca de exemplu, soia (34,30%), chlorella (47,80%) la care se adaugă vitamine și săruri minerale.

O serie de autori recomandă folosirea ei preventiv și curativ în boli hepatice cum ar fi hepatite cronice, acute și virale.

Pornind de la aceste date ne-am propus să studiem efectul granulatelor cu spirulină și a unui extract obținut din algă în intoxicația acută cu tetraclorură

de carbon și influența asupra procesului de regenerare a ficatului după hepatectomie parțială la șobolan.

Maroș și colab. /1/ apreciază că șobolanul este animalul de experiență cel mai favorabil testărilor necesitate de acest studiu.

Pe lîngă determinarea indicelui greutății hepatice, procentului de regenerare hepatică, au mai fost urmărite modificările activității transaminazelor serice și a lipidelor hepatice și serice.

MATERIAL ȘI METODĂ

1. Intoxicația ficatului cu diverși agenți nocivi (CCl_4 , alcool alilic, tioacetamidă) permite studierea numai a unor laturi ale hepatoprotecției conferite de anumite substanțe active la acest nivel.

În testările noastre s-a utilizat tetraclorură de carbon în doză de 0,2 ml/kg corp, administrată pe cale orală sub formă de soluție 10% în ulei de floarea soarelui.

S-au luat în lucru 4 loturi de cîte 10 șobolani albi, masculi, wistar, în greutate de 120-148 g, ținuți la post 16 ore. La primul lot s-a administrat la prima oră suspensie apoasă 2,5% preparată din granulate de spirulină, 250 ml/kg corp oral, la al doilea lot soluție extract apos hidrolizat și neutralizat 100 mg/kg corp oral, iar la loturile 3 și 4 soluție fiziologică 10ml/kg corp oral. După 60 de min., loturile 1,2,3 au primit agentul toxic hepatic și după 2 ore alimentele.

S-a continuat tratamentul cu algă și extractul apos din ea în următoarele zile. În a patra zi de la începerea testărilor după tratament la 30 min., se injectează cîte 5 animale din toate loturile cu tiopental, 40 mg/kig corp i. p. și restulcu hexobarbital 80 mg/kg corp i. p., măsurîndu-se durata somnului. Apoi se sacrifică șobolani din fiecare lot, se recoltează sîngele, iar în serul separat se efectuează următoarele determinări: colesterolemia, lipemia, activitatea transaminazelor serice.

2. Efectul hepatoprotector a fost studiat prin hepatectomie parțială la șobolani.

S-au utilizat două loturi de cîte 20 șobolani albi, masculi, în greutate de 155 ±15 g, la care sub narcoză cu eter alilic s-a îndepărtat pe cale chirurgicală lobul median al ficatului.

Hepatectomia practicată s-a efectuat în condiții sterile. După deschiderea cavității abdominale se pune în evidență lobul central, pe sub care

se trece un fir de catgut. Prin legarea lui se închid principalele vase şi se secţionează o parte din lob. Se îndepărtează cu un foarfece fin restul de ţesut şi se taie catgutul. Se trece apoi la închiderea peretelui abdominal şi a tegumentului. Tratamentul se începe la 4 ore după operaţie.

Un lot de animale primeşte oral zilnic 100mg/kg. corp *Spirulina platensis* L. care a fost condiţionată sub formă de granulate, adusă sub formă de suspensie în apă cu adaus de propilengilicol (0,2%). Cel de-al doilea lot a primit numai vehicolul, servind ca martor. După 7, 14 , 21 zile din fiecare lot se sacrifică cîte 6-7 animale, li s-a recoltat sîngele şi li s-a extirpat ficatul. Fragmentele de ficat extirpate, după operaţie, sînt cîntărite şi raportate la greutatea corporală a animalului respectiv. Multiplicarea cu 100 conduce la stabilirea indicelui greutăţii hepatice individual. Ficatul regenerat extirpat după sacrificarea animalelor este cîntărit şi se raportează la greutatea şobolanului respectiv. procentul de regenerare hepatică se calculează după formula lui Kauzavelli / 1 / :

$$\text{Reg.hepat.} \quad \% \quad = \frac{\text{g ficat la sacrificare} - \text{g ficat rezidual}}{\text{g ficat extirpat iniţial}} \cdot 100$$

În serul separat după centrifugarea sîngelui coagulat s-au determinat: activitatea transaminazelor serice şi lipidemia / 2 /.

Conţinutul în lipide al ficatului înainte şi în cursul regenerării s-au determinat gravimetric, folosind pulbere obţinută din fragmentele de ficat extirpat, uscat la 70^0 C. S-a utilizat un dispozitiv imaginat de autori constînd dintr-un sistem de extracţie în circuit continuu, folosind drept solvent eterul alilic. După evaporare, reziduul lipidic a fost raportat la cantitatea de ficat uscat luat în lucru şi acesta a fost raportat la ţesutul proaspăt.

REZULTATE

1. Şobolanii intoxicaţi cu tetraclorură de carbon şi netrataţi faţă de animalele normale au prezentat o creştere marcată a duratei somnului indus de tiopental (10,9%) şi hexorbarbital (36,6%) urmare a scăderii capacităţii de biotransformare a ficatului afectat de agentul nociv. Tratamentul cu algă sau extract din algă a restabilit această funcţie hepatică dereglată, evidenţiind acest

efect prin reducerea duratei somnului barbituric apropiată valoric de cea a animalelor sănătoase (tabelul I).

Tabelul I

Durata somnului (în secunde) indus cu tiopentol la şobolanii intoxicaţi şi trataţi cu spirulină

	Tiopental (mg/kg.c.i.p)			
	40	E%	80	E%
-----	11	---	30	---
Intoxicaţii cu CCl_4	23	+109*	41	+36,66
Intoxicaţii şi tratament cu granulat	12,4	-46**	26	-36,58
Intoxicaţii şi tratament cu extract apos	16	-30,43	33	-19,51

* - calculul creşterii faţă de animalele normale

** - calculul efectului protector al tratamentului faţă de animalele intoxicate şi netratate

Colesterolemiile nu au fost semnificativ modificate, dar valorile lipemiilor şobolanilor intoxicaţi şi netrataţi au crescut în medie cu 55%. După tratamentul la şobolanii intoxicaţi şi trataţi cu granulate de spirulină lipemia medie a scăzut cu 41,50%, iar la cei trataţi cu extract apos, scăderea a fost de numai 28,50% (tabelul II).

Tabelul II

Modificările colesterolemiei şi lipemiei la şobolanii intoxicaţi şi trataţi cu spirulină

	Colesterol seric total (mg/100 ml ser)	Lipemie (mg/100 ml ser)
-----	72±5,1	129±8,42
Intoxicaţii cu CCl_4	73±3,4	200±7,88
Intoxicaţii şi tratament cu granulat	74±6,9	117±9,15
Intoxicaţii şi tratament cu extract apos	75±4,8	143±11,23

Activitatea transminazelor serice este crescută cu 115,23% pentru GPT și 47,65% pentru GOT la șobolanii intoxicați cu CCl_4. Alga *Spirulina platensis* L. a diminuat-o în cazul ambelor enzime cu valori cuprinse între 26,25 și 39,63%, ceea ce reflectă capacitatea acesteia de a reduce din procesul toxic hepatic declanșat de substanța nocivă.

Extractul apos nu influențează practic activitatea GPT-ului și scade cu 33,26% pe cea a GOT-ului (tabelul III).

Tabelul III

Influența spirulinei asupra activității transaminazelor serice la șobolanii intoxicați cu CCl_4

	Glutamic piruvic - transaminază E%		Glutamic oxalic - transaminază E%	
---	3,15	---	29,44	---
Intoxicații cu CCl_4	6,78	+115,23*	43,47	+47,65
Intoxicații și tratament cu granulat	5,00	-26,25**	26,24	-39,63
Intoxicații și tratament cu extract apos	6,49	0	29,01	-33,26

* - calculul creșterii față de animalele normale

** - calculul efectului protector al tratamentului față de animalele intoxicate și netratate

2. Regenerarea hepatică. Procentul de regenerare hepatică după 7 zile la animalele tratate a crescut față de martori cu 16,00%, după 14 zile de tratament creșterea a fost 29,00% iar în a 21^{-a} de la operație s-a atins cea mai mare valoare medie a ficatului la șobolanii tratați, respectiv de 8,7557g și cel mai mare procent de regenerare de 35,55% (tabelul IV).

Tabelul IV

Regenerarea hepatică (%)

g ficat inițial	7 zile			14 zile			21 zile		
	Martori	Tratați	E %	Martori	Tratați	E %	Martori	Tratați	E %
6,4593 ± 0,83	6,8511 ± 0,52	7,4919 ± 0,33	15,98	6,478 ± 0,39	8,4813 ± 0,57	29	7,9763 ± 0,64	8,7557 ±0,88	35,55

Transaminaze serice. Activitățile glutamic oxalic transaminazei serice ca și a glutamic piruvic transaminazei la martori și tratați au fost valoric foarte apropiate (tabelul V) cu excepția șobolanilor sacrificați după 2 săptămîni, la care s-a produs o scădere față de martori cu 26,60%.

Tabelul V

Valorile medi ale activităților transaminazelor serice

	7 zile			14 zile			21 zile		
	Martori	Tratați	E %	Martori	Tratați	E %	Martori	Tratați	E %
GPT	15	15	0	15,2	12	26,6	14	12	0
GOT	25	24	0	30,5	29	0	23	21	0

Lipidele hepatice. Loturile de animale tratate cu spirulină au prezentat procente ale conținutului în lipide hepatice mai scăzute decît martorii respectivi. Cea mai mare diminuare a conținutului hepatic în lipide a fost după 21 de zile (scădere cu 27%) (tabelul VI).

Tabelul VI

Lipidele hepatice (mg %), media a șase determinări

7 zile			14 zile			21 zile		
Martori	Tratați	E %	Martori	Tratați	E %	Martori	Tratați	E %
19,10	16,42	17	20,10	18,33	8,8	13,50	9,78	27

Lipidele serice. Pe tot parcursul experimentării, lipidele serice s-au menținut la un nivel apropiat la loturile de animale tratate față de martori (tabelul VII).

Tabelul VII

Lipidele serice (mg %)

7 zile			14 zile			21 zile		
Martori	Tratați	E %	Martori	Tratați	E %	Martori	Tratați	E %
130±9,8	146±11	---	159±7,5	165±6,9	---	202±15	207±15	---

DISCUȚII

Spirulina, empiric, în afara utilizării ei ca aliment, a fost recomandată de unii autori ca factor preventiv la bolnavi cu tulburări hepatice /2/. Unele date statistice și o serie de observații clinice preliminarii au condus la ideea că tratamentul cu spirulină este eficient nu numai preventiv, dar și curativ în

tulburări hepatice /2/. În cazul acestor afecțiuni se constată scăderi ale principalelor funcții ale ficatului cu scăderea glicogenului de rezervă din hepatocite, însoțită de perturbări ale lipidelor și proteinelor /4/.

Modelele experimentale folosesc fie intoxicarea animalelor cu agenți nocivi (CCl_4, acool alilic, tioacetamidă), fie hepatectomia parțială /1/.

Cea mai utilizată dintre hepatotoxice este CCl_4 care produce necroze centrolobulare fie prin tulburarea unor procese metabolice, fie printr-o ischemie hepatică în urma creerii unui obstacol mecanic în sinusoidele din ficat, creiat de către hepatocitele lezate și tumefiate.

Dar în afară de acțiunea hepatică, ar putea să intervină indirect prin sistemul neuro-endocrin /1/.

Hepatectomia parțială declanșază o serie de modificări caracteristice în ficatul rezidual, reflectate în structură, funcțiile și biochimismul hepatic, a căror evoluție poate fi influențată cu substanțe hepatoprotectoare, acestea în principal favorizînd reintegrarea morfologică, funcțională și metabolică a organului în ansamblul organismului.

Spirulina prin compoziția ei aduce organismului afectat de agenți hepatotoxici ca și de reacția ficatului o serie de componente foarte utile, după cum a reieșit din protecția șobolanilor intoxicați cu CCl_4 și din procentele de regenerare hepatică determinate în testările efectuate care au mers de la 16% pînă la 35,5%. Aportul proteic adus de algă, alături de glucidele și lipidele din hrană, conduc la desfășurarea normală a metabolismului tisular cu refacerea glicogenului hepatic cu folosirea economicoasă a aminoacizilor esențiali și frînarea catabolismului proteinelor endogene și protejarea sistemelor enzimatice ale ficatului.

Lipidemia șobolanilor intoxicați cu CCl_4 este semnificativ crescută față de animalele normale, dar sub influența tratamentului cu spirulină efectul de protecție a fost mai intens decît al extractului apos din algă și în cazul activității transaminazelor serice alga este de asemenea eficientă.

În cursul regenerării hepatice, lipidele serice nu par să fie influențate și nici activitatea transaminazelor serice, cu toate că după Maroș și colab. /1/ în primele zile după hepatectomie se produc creșteri semnificative ale acestor enzime, ca urmare a leziunilor tisulare.

Lipidele hepatice au crescut în cursul procesului de regenerare cu valori cuprinse între 8,8% și 27%. Se remarcă valoarea mai mică la 14 zile după

îndepărtarea parțială a unui lob al ficatului, probabil datorită unei creșteri a consumului lipidelor în cursul refacerii hepatice.

CONCLUZII

1. Alga *Spirulina platensis* L., utilizată sub formă de granulate, influențează procesele complexe care au loc atît în intoxicațiile ficatului cu agenți hepatotoxici, cum este CCl_4, cît și în cursul regenerării ficatului după hepatectomie parțială.
2. Extractul apos după hidroliză și neutralizare este mai puțin activ decît alga.

BIBLIOGRAFIE

1. Maroș T., Sares-Sturm I. - Regenerarea ficatului, Editura Medicală, București, 1970.
2. Hills Chr.- "The Secrets of Spirulina, medical descoveries of Japanese Doctors", University of Trees Press, Boulder Creek, California, USA, 1980.
3. Tămășdan St., Denisa Mihele, Șeicaru Maria, Bivol Elena- Îndreptar de lucrări practice, Litografia IMF, București, 1978.
4. Popescu Aurora, Cristea Elena, Zamfirescu Gheorghiu Marcela - Biochimie medicală, Editura Medicală, București, 1980.

Studiul cineticii de cedare a buforminului din comprimate farmaceutice (experimentale) cu acţiune prelungită

Irina Predescu, Şt. Moisescu, Emilia Stancu
Facultatea de Farmacie Bucureşti

Rezumat

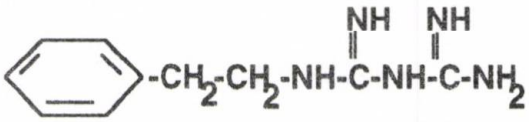
Pentru caracterizarea biofarmaceutică a comprimatelor cu tosilat de buformin obţinute la ICCF cu matricea de comprimare considerată optimă, s-a întreprins un studiu al cineticii de cedare a acestei substanţe medicamentoase în condiţii sinck standard. În acest studiu s-a folosit un aparat de tip coloană, iar mediile de dizolvare au fost sucurile gastrice (pH=2) şi intestinale (pH=8) artificiale propuse de Munzel şi de asemeni apa distilată (pH=6.5).

În paralel, s-a făcut un studiu al cineticii de cedare în aceleaşi condiţii sinck standard a tosilatului de buformin din produsul "Buformin retard" VEB.

Experimental s-a constatat că, pe aceleaşi intervale de timp şi în aceleaşi condiţii sinck standard, comprimatele experimentale ICCF şi cele de "Buformin retard" cedează mase de substanţă activă comparabile. În plus, experimental s-a putut demonstra că masele de substanţă activă cedate respectă un mecanism de cedare difuzional, de tip Hliguchi. Constantele de viteză de cedare pentru cele două produse studiate în paralel s-au dovedit comparabile.

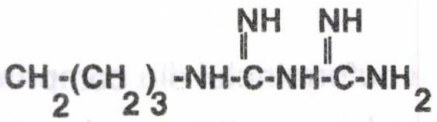
Deoarece şi în celelalte condiţii de calitate impuse tuturor comprimatelor farmaceutice de FR IX s-au dovedit a fi respectate de comprimatele cu tosilat de buformin realizate la ICCF, matricea de comprimare poate fi considerată optimă şi prin urmare folosirea ei este recomandată.

Pentru acțiunea lor hipoglicemiantă, în principal trei derivați biguanidinici sînt folosiți ca substanțe medicamentoase: feniletilbiguanida ("Phenformine") (I), butilbiguanida ("Buformine") (II) și dimetilbiguanida ("Metformine") (III):



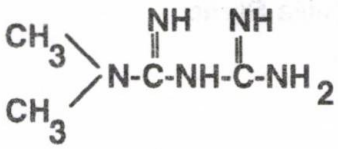
(I)

(N-fenil-etil-diamida acidului imidodicarbonimidic)



(II)

(N-n-butil-diamida acidului imidodicarbonimidic)



(III)

(N-N-dimetil-diamida acidului imidodicarbonimidic)

Cele trei substanțe medicamentoase biguanidice sînt, ca și guanidina, baze foarte puternice avînd un pH cuprins între 11 și 12. Bazicitatea lor crescută explică parțial de ce uneori cele trei biguanide nu sînt bine tolerate.

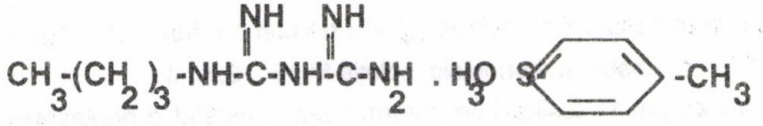
Legătura lor cu proteinele plasmatice este foarte redusă (sub 10%). Administrate la om, biguanidele nu sînt metabolizate și se elimină prin rinichi sub formă biologic activă. În urina colectată în primele 24 de ore se regăsesc 50-85 procente din doza adminstrată /1-5/.

Motivarea studiului întreprins

Substanțele medicamentoase hipoglicemiante orale - derivați biguanidinici - sînt recomandate în special diabetului de maturitate, în absența unei supraponderi. Dacă există o suprapondere este necesar ca în prealabil să se recomande un regim strict hipocaloric îmbogățit în protide, potasiu și vitamine.

Vîrsta pacienților pentru care se recomandă medicamentele cu derivați ai biguanidinei a impus proiecterea unor preparate farmaceutice cu acțiune prelungită. Pentru metformină se cunoaște un preparat cu absorbția întîrziată în

care substanța este condiționată sub formă de capsule gelatioase conținînd 850 mg. Pentru obținerea unor preparate cu acțiune prelungită conținînd buformin, s-a propus folosirea tosilatului de buformin (IV):



(IV)

Tosilatul de buformin se prezintă ca o pulbere albă, fără miros, cu gust amar, puțin solubil în apă și alcool, practic insolubil în eter și cloroform, cu punct de topire 155-160°C. Evident că, în designul preparatelor farmaceutice cu acțiune retard conținînd tosilat de buformin, s-a avut în vedere mica sa solubilitate în apă (produsul "Buformin retard", VEB).

La ICCF-București s-au făcut eforturi pentru găsirea matricei optime de comprimare pentru obținerea unui produs similar cu acțiune retard. Formula, respectiv matricea de comprimare, considerată optimă pentru un comprimat este:

-tosilat de buformin	0,1500 g
-lactoză	0,0255 g
-carboximetil celuloză	0,0100 g
-acetoftalat de celuloză	0,0300 g
-talc	0,0075 g
-stearat de magneziu	0,0070 g
	0,2300 g

Evident că pentru caracterizarea produsului din punctul de vedere biofarmaceutic studierea cineticii de cedare a substanței active în condiții sinck standard este necesară.

Aceasta reprezintă în principal motivația studiului întreprins. Totodată pentru o mai bună evaluare a acestui produs s-a considerat că un studiu paralel al cineticii de cedare a tosilatului de buformin din produsul german este de asemenea necesară.

Cercetări preliminare

Principalul obiectiv al cercetărilor preliminare l-a constituit evaluarea posibilităților de determinare cantitativă prin spectrofotometrie a tosilatului de

buformin în soluție în mediile de cedare preliminate a fi folosite în studiul cineticii de cedare. Acestea au fost:

1) sucul gastric artificial Münzel (pH=2) de compoziție: clorură de sodiu 20 g, soluție de HCl 1N 80 ml, apă distilată la 1000 ml,

2) sucul intestinal artificial Münzel (pH=8) de compoziție: fosfat disodic M/15 soluție 96,9 ml, fosfat monopotasic soluție M/15 3,1 ml

Experimental, pentru tosilatul de buformin s-a constatat o deplasare a maximului de absorbție către lungimi de undă mai mari la creșterea valorii pH-ului. Astfel, în suc gastric artificial, în apă distilată și în suc intestinal artificial, maximul de absorbție al tosilatului de buformin se plasează la 213 - 226 și respectiv la 229 nm.

La aceste lungimi de undă, pe domenii de concentrație cuprinse între 0 și $1,854.10^{-3}$ g / 100 ml s-a constatat că este verificată legea Beer. Coeficienții de extincție procentuală determinați pentru aceste lungimi de undă sînt înscriși în tabelul I. Valorile din acest tabel sînt evaluate prin metoda celor mai mici pătrate.

Cercetările preliminare au arătat că, în aceste medii de dizolvare, adjuvanții folosiți la prepararea comprimatelor cu tosilat de buformin nu prezintă maximum de absorbție care să modifice valorile extincțiilor probelor extrase în experimentele de cinetica cedării.

Tabelul I

Coeficienții de extincție procentuală în diverși solvenți

Mediul de dizolvare	Max. (n.m.)	$E^{1\%}_{1\ cm}$	Domeniul de concentrații pe care este verificată legea Beer g/100 ml x 10^3
Suc gastric artificial (pH=2)	213	561,202	0-1,5110
Apă distilată	226	636,716	0-1,3664
Suc intestinal artificial (pH=8)	229	601,177	0-1,8540

MATERIALE ȘI METODĂ

Pentru cinetica cedării tosilatului de buformin din comprimate farmaceutice cu acțiune retard, s-au luat în studiu comprimate farmaceutice

(experimentale) de compoziție precizată mai sus, produse la ICCF București, cu 0,15 g tosilat de buformin per comprimat.

Pentru comparație, s-au luat în studiu comprimate de "Buformin retard" VEB cu 0,17 g tosilat de buformin per comprimat.

În studiul cineticii de cedare s-a folosit un aparat de tip coloană din dotarea laboratorului de Chimie fizică care asigură condiții de cedare perfect sinck, la temperatura constantă și la pH-ul dorit.

Drept medii de dizolvare s-au folosit sucul gastric artificial (pH=2), apa distilată (pH=6,5) și sucul intestinal artificial (pH=8).

Sucurile artificiale gastric și intestinal au fost cele recomandate de Münzel, de compozițiile menționate.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Pentru cele trei medii de dizolvare - cedare, la 37°, datele experimentale ale maselor cedate la diferite intervale de timp de la primul contact al comprimatelor cu mediile lichide, au permis înscrierea profilelor cinetice diferențiale și integrale de cedare la pH=2, pH=8 și la pH variabil între pH=2 și pH=8 (metoda "half change").

În figurile 1,2,3,4 sînt înscrise pentru exemplificare asemenea profile de cedare pentru comprimatele (experimentale) de tosilat de buformin și pentru comprimatele de "Buformin retard" VEB avînd la bază aceeași substanță activă.

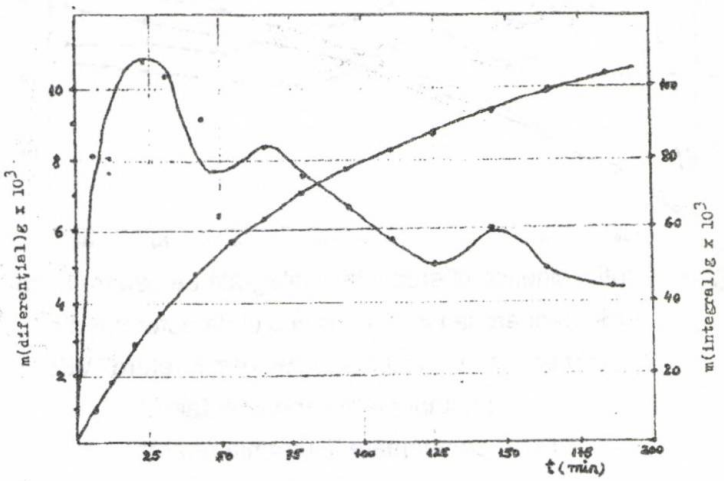


Fig. 1 Profile cinetice diferențiale și integrale de cedare în condiții sinck standard la pH=2 a tosilatului de buformin din comprimate experimentale

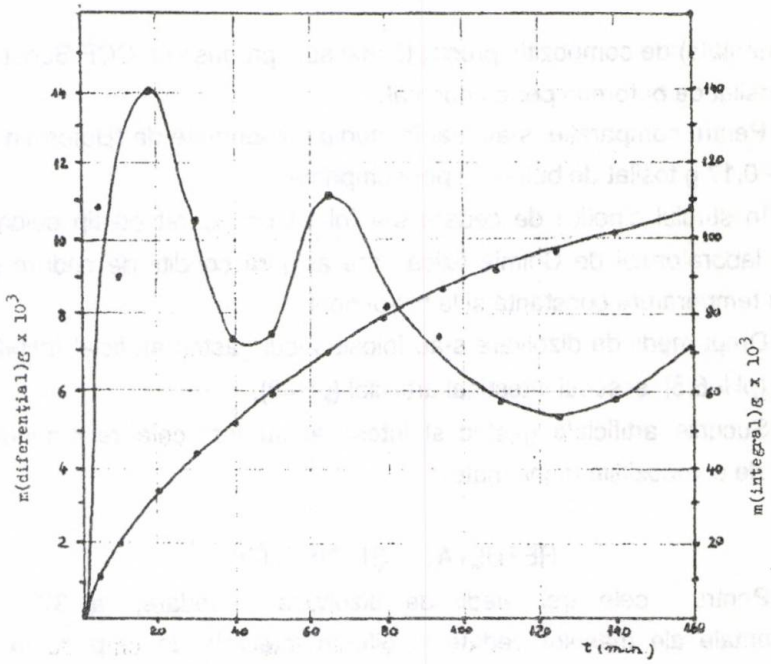


Fig. 2 Profile cinetice diferențiale și integrale de cedare în condiții sinck standard la pH=2 a tosilatului de buformin din comprimate "Buformin retard" VEB

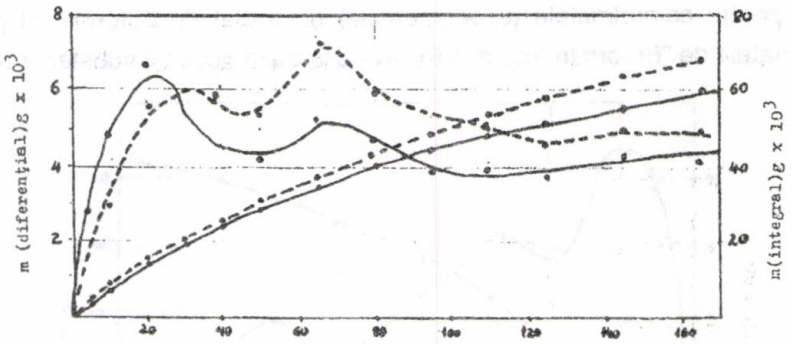


Fig. 3 Profile cinetice diferențiale și integrale de cedare în condiții sinck standard la pH=8 a tosilatului de buformin din comprimate experimentale și comprimate "Buformin retard" VEB

(——) comprimate experimentale

(-----) comprimate "Buformin retard"

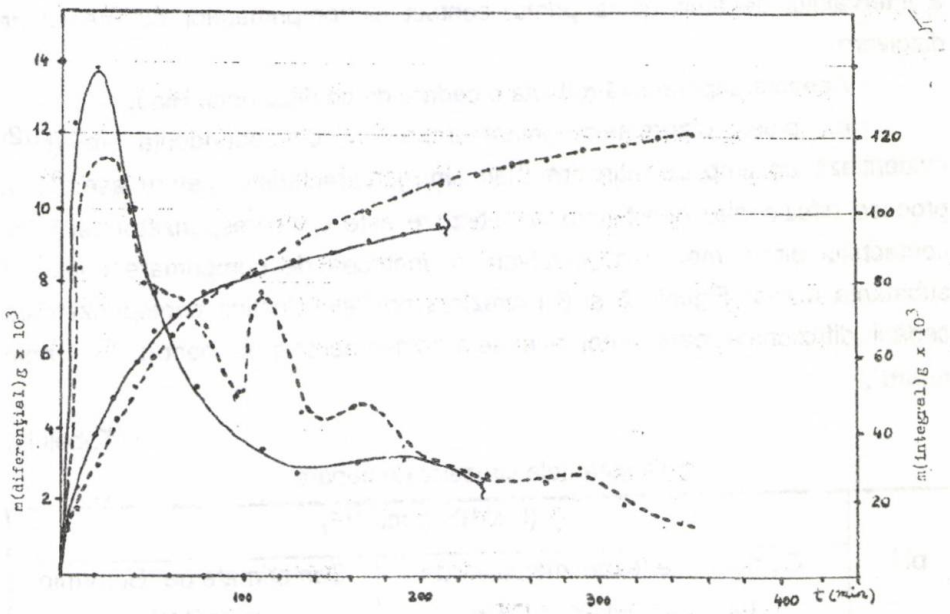


Fig. 4 Profile cinetice diferențiale și integrale de cedare în condiții sinck standard la pH variabil a tosilatului de buformin din comprimate experimentale și comprimate "Buformin retard"
(——) comprimate experimentale
(-----) comprimate "Buformin retard" VEB

Experimentele de cinetica cedării întreprinse de noi atestă că la 37 ^{o} C, pe intervalul de timp 60-180 min, din comprimatele produse la ICCF se cedează în sucul gastric artificial maximum 68,40% din valoarea declarată per comprimat în mediu acid în timp ce din comprimatul "Buformin retard" VEB în aceleași condiții se cedează 63,61%.

Tot așa, în sucul intestinal artificial la 37^{0} C pe intervalul de 165 minute, se cedează 45,44% din valoarea declarată per comprimat în cazul comprimatelor produse la ICCF și în aceleași condiții, 35,38% de "Buformin retard" VEB.

La pH variabil (tehnica "half change") diferențele în cedarea tosilatului de buformin din cele două tipuri de comprimate, se mențin pe același interval de timp.

Masele de substanță activă cedate la diferite intervale de timp s-au dovedit pentru toate cazurile analizate a fi liniar dependente de rădăcina pătrată

a intervalului de timp de la primul contact al comprimatelor cu mediul de dizolvare.

Această dependenţă reflectă o cedare de tip difuzional, Higuchi.

În plus, diagramele liniare reprezentînd dependenţa $m=f(t^{1/2})$ evidenţiază un timp de întîrziere ("lag time"), caracteristic pentru asemenea procese difuzionale. Acest timp de întîrziere este cel corespunzător realizării contactului dintre mediul de dizolvare şi matricea de comprimare conţinînd substanţa activă. Figurile 5 şi 6 reprezintă profilele cinetice corespunzătoare cedării difuzionale pentru comprimatele experimentale şi pentru "Buformin retard".

Tabelul II

Constantele vitezelor de cedare

pH	($K \times 10^3$ g.min$^{1/2}$)	
	Comprimate (experimentale) de tosilat de buformin ICCF	Comprimate de "Buformin retard" VEB
pH=2	8,42	9,79
pH=8	6,90	5,38
pH=2-8	9,12(0-80 min.) 4,54(95-350 min.)	10,88(0-50 min.) 4,36(65-190 min.)

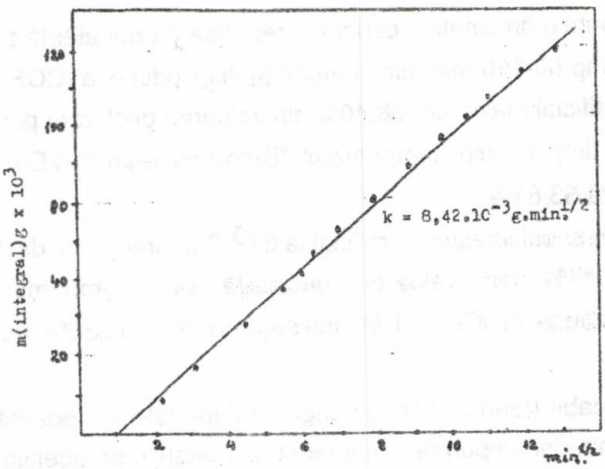


Fig. 5 Profilul cinetic de cedare difuzională a tosilatului de buformin din comprimate experimentale la pH=2

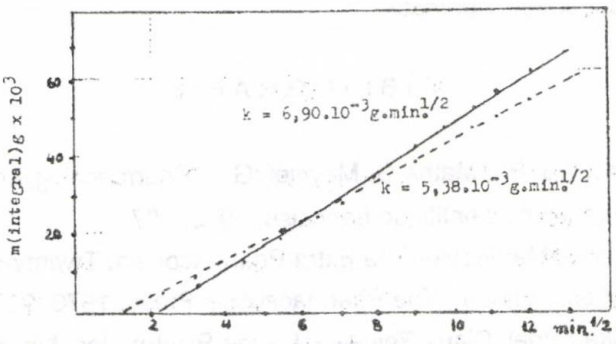


Fig. 6 Profile cinetice de cedare difuzională a tosilatului de buformin din comprimate experimentale şi comprimate "Buformin retard"
(——) comprimate experimentale
(-----) comprimate "Buformin retard" VEB

De asemenea, diagramele liniare reprezentînd dependenţa $m = f(t^{1/2})$ au permis determinarea constantelor de viteză medie de cedare în condiţiile sinck standard menţionate. Aceste valori medii sînt înscrise în tabelul II.

Compararea valorilor constantelor de viteză de cedare de tip difuzional obţinute de noi şi prezentate în tabelul II atestă o comportare întru totul asemănătoare din punct de vedere al cineticii de cedare a tosilatului de buformin în condiţii sinck standard a comprimatelor experimentale ICCF şi comprimatelor de " Buformin retard" VEB.

CONCLUZII

1) Cedarea tosilatului de buformin din comprimate farmaceutice (experimentale) proiectate şi realizate la ICCF pentru a avea calitatea de comprimate cu acţiune retard, respectă o cinetică de cedare difuzională, de tip Higuchi.

2) Calitatea retardantă a matricei de comprimare propusă este comparabilă cu cea a produsului "Buformin retard" VEB.

3) Condiţiile de calitate impuse tuturor comprimatelor farmaceutice de F.R. IX sînt respectate şi de comprimatele (experimentale) cu tosilat de buformin proiectate şi realizate la ICCF-Bucureşti.

Avînd în vedere şi caracteristicile cineticii de cedare ale tosilatului din comprimatele ICCF stabilite pe parcursul cercetărilor comparabile cu cele ale produsului "Buformin retard" VEB , apreciem că formula propusă şi tehnologia

folosită la realizarea acestor comprimate poate fi utilizată la producerea industrială a acestor comprimate.

BIBLIOGRAFIE

1. Giroud J. P. , Mathe G.,Meyniel G. - "Pharmacologie clinique" Expansion scientifique francaise, 1978, 887.
2. x x x Martindale- The Extra Pharmacopeia, Twenty-sixth edition; London - The Pharmaceutical Press, 1972, 962
3. Erika Hydel, Claus Reinieke, Haune Richter, Joachim Rieter - "Taschenbuch Arzneimittel - sicherheit" VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1986, 54.
4. Dobrescu D. - "Farmacoterapia", Editura Medicală, 1989, 270.
5. Dobrescu D. - "Farmacodinamie" , Editura Didactică şi Pedagogică, Bucureşti, 1972.
6. x x x USAN and the USP dictionary of drug names, USAN 1990 (1961-1989 cumulative list), 89
7. Stancu Emilia - "Studiul cineticii de cedare în condiţii sinck a tosilatului de buformin din comprimate farmaceutice", Lucrare de diplomă, Facultatea de Farmacie, Bucureşti, 1990.

Sinteza unor azometine: p-etoxibenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli

D. Oţeleanu, Gh. Zuchi
Facultatea de Farmacie Bucureşti, Disciplina de industria medicamentelor

REZUMAT

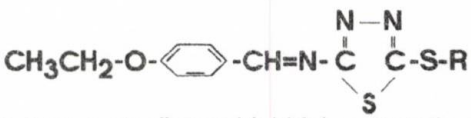
În urma reacţiei de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli şi p-etoxibenzaldehidă în raport molar 1/1, s-au obţinut 11 compuşi, din seria p-etoxibenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazoli necitaţi în literatura de specialitate.

Structura acestor produşi a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor şi confirmată de spectrografia în IR şi UV.

Tiadiazoli
Azometine, sinteze

În lucrări anterioare, am prezentat sinteza unor azometine care au fost obţinute prin condensarea 2-amino-5-R-mercapto-1, 3, 4-tiadiazolului cu aldehida benzoică diferit substituită : o, m, p - hidroxibenzaldehidă /1,2,3/, m, p - nitrobenzaldehidă /4,5/, p - dimetilaminobenzaldehidă /6/ şi p-metoxibenzaldehidă /7/, în vederea stabilirii unor relaţii între structura chimică şi activitatea biologică.

În prezenta lucrare am sintetizat o nouă serie de produşi, cu următoarea formulă generală :



rezultaţi prin condensarea p-etoxibenzaldehidei cu 2-amino-5-R-mecapto-1,3,4-tiadiazoli. În tabelul I sînt menţionaţi noii compuşi sintetizaţi, a căror structură a fost verificată prin determinări cantitative elementare.

Tabelul I

Determinări elementare ale azometinelor sintetizate

Nr. crt.	Radicali	Formula moleculară	P.t.^{0}C	Rdt%	C %	H %	N %	S %
		Greutatea moleculară	solvent		c / g	c / g	c / g	c / g
1	- H	$C_{11}H_{11}ON_3S_2$	235-236	73,26	49,79	4,17	15,83	24,16
		265,365	izopropanol		50,30	3,53	15,15	23,80
2	-CH_3	$C_{12}H_{13}ON_3S_2$	175-6	72,16	51,59	4,67	15,04	22,95
		279,392	metanol		50,90	4,10	14,50	22,30
3	-C_2H_5	$C_{13}H_{15}ON_3S_2$	131	75,46	53,21	5,15	14,32	21,85
		293,419	metanol		52,90	4,80	14,00	21,03
4	- n. C_3H_7	$C_{14}H_{17}ON_3S_2$	116	71,67	54,03	5,75	13,66	20,85
		307,446	metanol		54,40	5,90	13,20	20,25
5	-i. C_3H_7	$C_{14}H_{17}ON_3S_2$	118	81,44	54,03	5,57	13,66	20,85
		307,446	metanol		55,00	6,21	13,15	20,15
6	-n. C_4H_9	$C_{15}H_{19}ON_3S_2$	109-10	77,48	56,04	5,95	13,04	19,94
		321,473	metanol		57,03	6,20	12,50	19,30
7	-i. C_4H_9	$C_{15}H_{19}ON_3S_2$	133-4	68,87	56,04	5,95	13,04	19,94
		321,473	metanol		56,80	6,10	12,60	19,20
8	-terţ C_4H_9	$C_{15}H_{19}ON_3S_2$	243(descomp)	77,38	56,04	5,95	13,04	19,94
		321,473	etanol abs.		56,91	6,83	12,70	19,40
9	-n. C_5H_{11}	$C_{16}H_{21}ON_3S_2$	119-20	83,32	57,25	6,31	12,52	19,41
		335,500	metanol		57,90	7,12	12,00	19,02
10	-i. C_5H_{11}	$C_{16}H_{21}ON_3S_2$	125-6	84,84	57,25	6,31	12,52	19,41
		335,500	metanol		57,80	6,65	11,98	19,00
11	-CH_2-C_6H_5	$C_{18}H_{17}ON_3S_2$	135-6	75,38	60,81	4,53	12,10	18,04
		355,490	metanol		60,40	4,65	11,90	17,60

Rezultatele obţinute se încadrează în limitele erorilor admise.

Confirmarea structurii dedusă prin sinteză s-a efectuat prin analiza spectrofotometrică în IR şi UV, făcîndu-se atribuirile principalelor benzi de absorbţie. Spectrogramele au fost înregistrate la un spectrofotometru IR 75 Karl Zeiss, Jena, utilizîndu-se tehnica pastilării în bromură de potasiu. Vom prezenta spectrele în IR, în domeniul 4000-400 cm^{-1} pentru stabilirea benzilor de absorbţie mai semnificative ale acestor compuşi (fig. 1, 2, 3) .

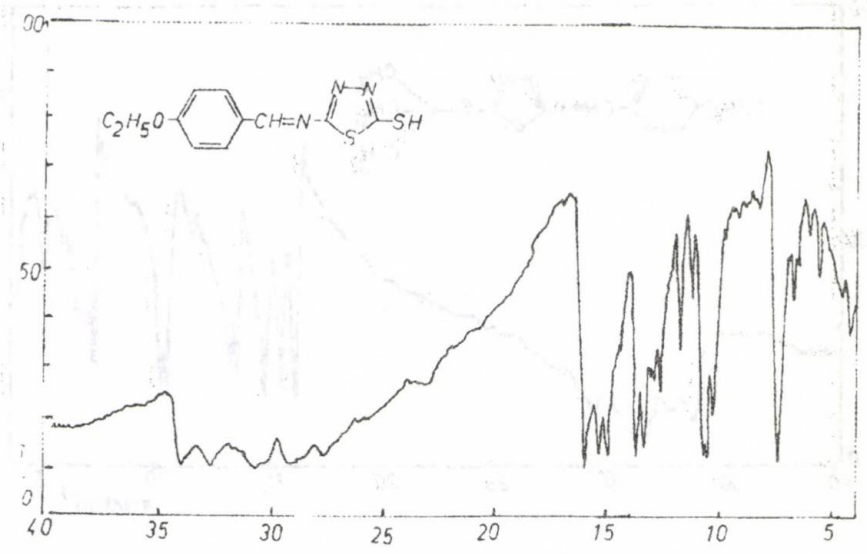


Fig.1 Spectrul în IR al compusului 1.

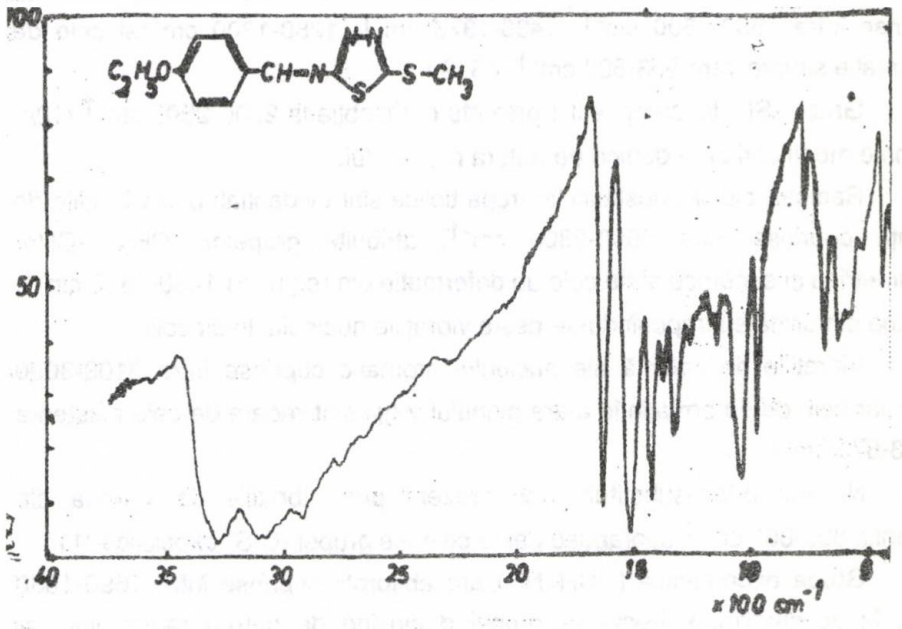


Fig. 2 Spectrul în IR al compusului 2

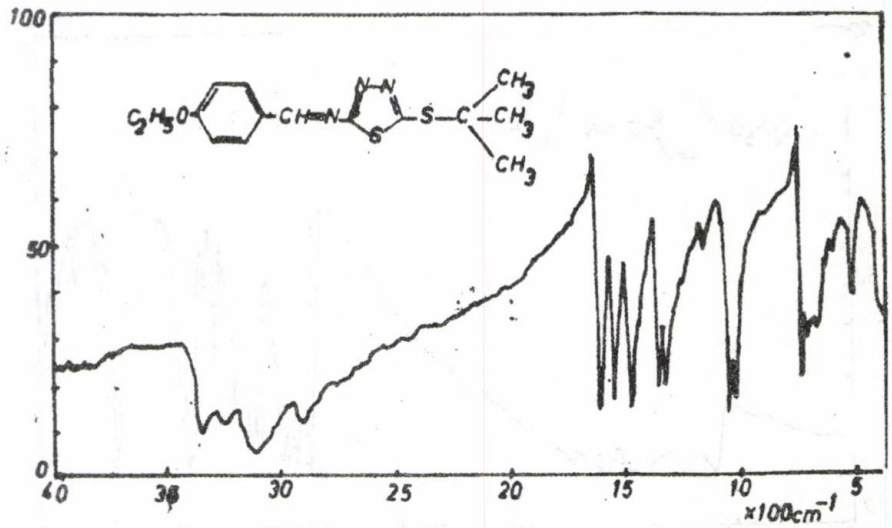


Fig. 3 Spectrul în IR al compusului 3

Nucleul 1, 3, 4-tiadiazolic s-a putut identifica prin vibrațiile de valență cuprinse între 1550-1500 cm^{-1}, 1430-1370 cm^{-1}, 1280-1200 cm^{-1} și cele de deformație situate între 553-500 cm^{-1} / 8, 9 /.

Grupa -SH din compusul 1 prezintă o absobție la 2600-2500 cm^{-1} /10/ , cu unele modificări care depind de natura radicalului.

Radicalii alchili substituiți la grupa tiolică sînt evidențiați prin vibrațiile de valență cuprinse între 2900-2800 cm^{-1}, atribuite grupelor $-CH_3$, $-CH_2-$ antisimetrice și simetrice și de cele de deformație din regiunea 1460-1380 cm^{-1}, acestea din urmă suprapunîndu-se peste vibrațiile nucleului tiadiazolic.

Vibrațiile de valență ale nucleului aromatic cuprinse între 3100-3000 cm^{-1}, iar cele de deformație în afara planului γ CH sînt redate de cele existente la 693-679 cm^{-1}.

Nucleul p-fenilsubstituit este prezent prin vibrațiile de valență din domeniul 830-800 cm^{-1} suprapuse peste cele ale grupei -C-S- exociclice /11/.

Grupa azometinică (-CH=N-) are absorbții cuprinse între 1690-1630 cm^{-1}, în aceste limite, frecvența grupei depinzînd de natura radicalului, iar grupa eterică se poate caracteriza prin vibrațiile antisimetrice de la 1275-1200 cm^{-1} și prin cele simetrice cuprinse între 1360-1325 cm^{-1} /12, 13, 14/ .

Pentru studiul spectral în ultraviolet s-au preparat soluții cu concentrația 10^{-3} M prin dizolvare în etanol absolut, la balon cotat de 25 ml, a substanțelor

de cercetat. Din acestea s-au obținut soluțiile necesare spectrofotometrării cu concentrațiile 10^{-4} M, 2, 5. 10^{-4} M, 1, 25.10^{-3} M, 1, 66.10^{-4} M, 5.10^{-4} M. Înregistrările s-au efectuat la un spectrofotometru Specord UV-VIS, în domeniul 54000-13000 cm^{-1}, folosindu-se ca martor etanolul absolut. Totodată s-au calculat și densitățile optice specifice pentru toate valorile înregistrate

Tabelul II

Densitățile optice specifice

Nr. crt.	Gr. mol	Concentrația inițială			Concentrația citită			Lungimea de undă		Densit. optică	
		g/25ml	C ‰	Mol	C ‰	g/ml	Mol.	Cm^{-1}	nm	n	specif
1	265,365	0,00664	0,265	10^{-3}	0,06640	$6,640.10^{-5}$	$2,5.10^{-4}$	24800	403,2	0,8	12048
					0,02656	$2,656.10^{-5}$	10^{-4}	48680	205,4	0,92	34716
								44000	227,2	0,67	25283
								24800	403,2	0,31	11698
					0,01238	$1,328.10^{-5}$	5.10^{-5}	49000	204,8	0,40	30303
								44000	227,2	0,23	17424
								31600	316,4	0,76	57575
2	279,392	0,03493	1,3972	5.10^{-3}	0,3493	$3,493.10^{-4}$	$1,25.10^{-3}$	27220	367,3	0,98	2805
					0,04657	$4,657.10^{-5}$	$1,66.10^{-4}$	48740	205	0,88	18924
					0,01397	$1,397.10^{-5}$	5.10^{-4}	49660	201,3	0,22	15827
								35310	283,2	0,77	55935
8	321,473	0,00802	0,3208	10^{-3}	0,3208	$3,208.10^{-4}$	10^{-3}	28200	254,6	1,16	3615
								26000-24000	384,6-416,6	0,62	1932
					0,03208	$3,208.10^{-5}$	10^{-4}	48680	205,4	1,12	35000
								44000	227,2	0,75	23437
					0,01604	$1,604.10^{-5}$	5.10^{-4}	49000	204,8	0,48	30000
								44000	227,2	0,24	15000
								31600	316,6	1,12	70000

p-Metoxibenziliden-2-amino-5-mercapto-1, 3, 4 tiadiazolul prezintă în UV două maxime de absorbție la 205,4 nm și 227,2 nm ($C=10^{-4}$ M), iar la $C=5.10^{-5}$ se pot evidenția trei maxime de absorbție la 204,8 nm. 227,2 nm și 316,4 nm (fig. 4 a). În domeniul vizibil, la $C=10^{-4}$ M și 2, 5. 10^{-4} M, există un singur maxim de absorbție la 403,2 nm (fig. 4 b).

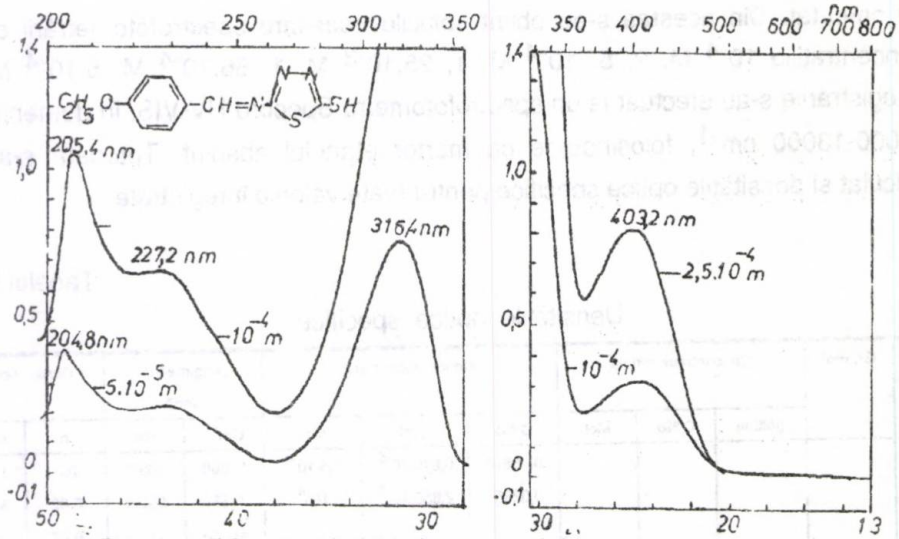


Fig. 4 a) Spectrul în UV al compusului 1

b) Spectrul în vizibil al compusului 1

p-Metoxibenziliden-2-amino-5-metilmercapto-1, 3, 4-tiadiazolul prezintă densități optice la 205 nm și un număr cuprins între 217,3-227,2 nm pentru soluția cu C=1,66.10^{-4}M, iar pentru C= 5.10^{-4}M apar două densități optice maxime la 201,3 nm și 283,2 nm. Pentru vizibil soluția cu C=1,25.10^{-3}M nu evidențiază decît un singur maxim de absorbție la 367,3 nm (fig. 5 pct. a și b).

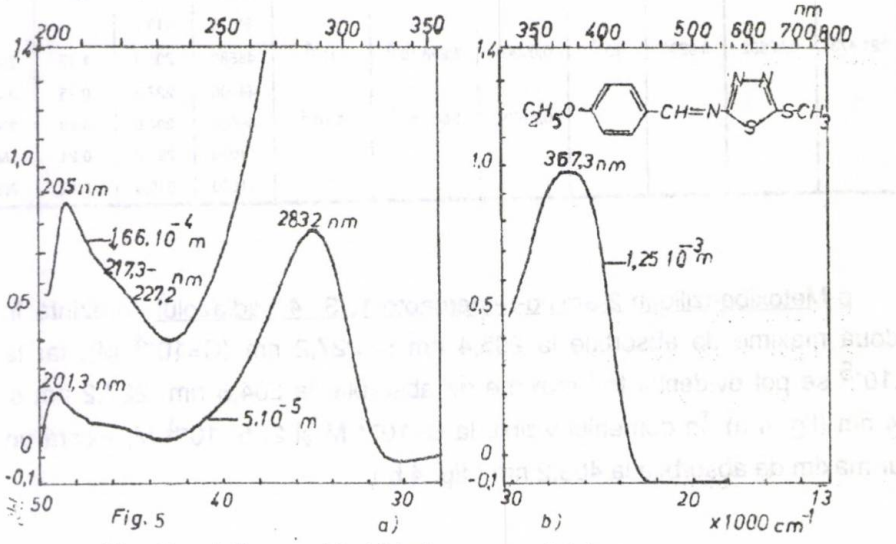


Fig. 5 a) Spectrul în UV al compusului 2

b) Spectrul în vizibil al compusului 2

p-Metoxibenziliden-2-amino-5-tertbutilmercapto-1,3,4-tiadiazol are, în ultraviolet, două densități optice maxime la 205,4 nm și 227,2 nm pentru soluția cu $C=10^{-4}M$ și trei maxime la 205,8 nm,227,2 nm și 316,4 nm pentru soluția cu $C=5.10^{-5}M$. În vizibil, la soluția cu $C=10^{-3}M$ există două valori și anume: un maxim la 354,6 nm și un număr cuprins între 384,6-416,6 nm (Fig. 6, pct. a și b).

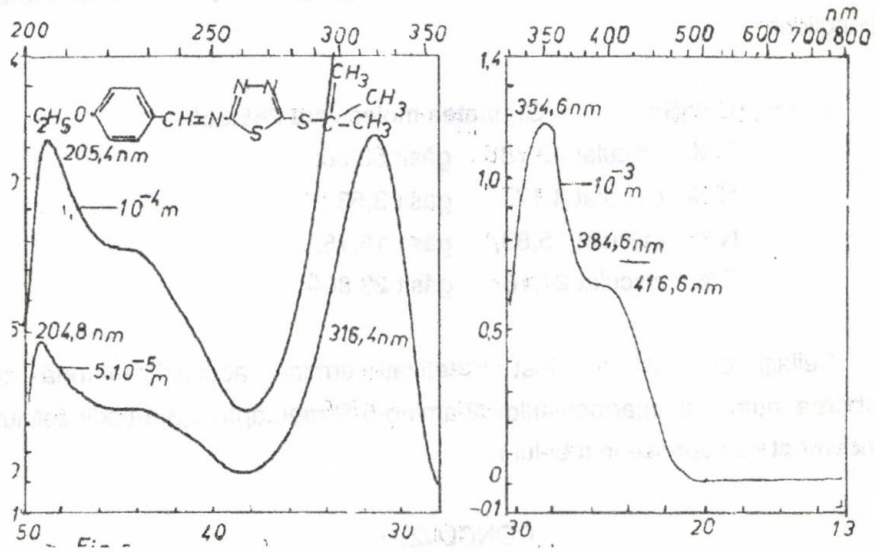


Fig. 6 a) Spectrul în UV al compusului 3
b) Spectrul în vizibil al compusului 3

La toți ceilalți compuși se înregistrează valori asemănătoare celor de la compusul care are hidrogenul grupei tiolice substituit cu radicalul metil.

PARTEA EXPERIMENTALĂ

Sinteza 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolilor a fost făcută după metodele indicate în literatură /15/, iar p-etoxibenzaldehida folosită corespunde datelor din literatură.

p-Etoxibenziliden-2-amino-3-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol.

În 1,35 g (0,01 moli) 2-amino-5-mercapto-1, 3, 4-tiadiazol dizolvat în 100 ml etanol absolut se adaugă sub agitare la reflux, picătură cu picătură 1,5 ml (0,01 moli) p-etoxibenzaldehidă dizolvată în 50 ml etanol absolut.

Soluția se încălzește la reflux 2 ore în aceleași condiții se concentrează la 25ml, după care se lasă în repaos 24 ore, la temperatura de 5-10° C.

Precipită un produs galben, care după filtrare și uscare se recristalizează din izopropanol.

Rezultă 1,5 g (Rdt. = 73,26%) pulbere galbenă cu p.t=235-236°, insolubilă în apă, benzen, toluen, xilen la rece, solubilă la cald în izopropanol, propilenglicol.

$C_{11}H_{11}ON_3S_3$; Greutatea moleculară 265,365

C % calculat 49,78 , găsit 50,30;
H % calculat 4,17, găsit 3,53 ;
N % calculat 15,83, găsit 15,15;
S % calculat 24,16, găsit 23,80.

Ceilalți compuși au fost sintetizați urmînd aceeași metodă cu schimbarea numai a intermediarilor 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazolului, cu randamentele cuprinse în tabelul I.

CONCLUZII

Prin reacția de condensare dintre 2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli și p-etoxibenzaldehidă, au fost sintetizați 11 compuși din seria p-etoxibenziliden-2-amino-5-R-mercapto-1,3,4-tiadiazoli, necitați în literatura de specialitate.

Structura noilor compuși a fost verificată prin analiza cantitativă a elementelor și confirmată prin spectrografia în IR și UV care a evidențiat prezența vibrațiilor de valență și deformație a principalelor grupări din moleculă, precum și efectele batocrome datorată existenței tautomeriei tiol-tionice și efectului +Is puternic în cazul radicalului terțbutil.

BIBLIOGRAFIE

1. Oțeleanu D.,Zuchi Gh., Dimitriu M. A. - Farmacia, (Buc.) , 1984, 32, 3, 137.
2. Oțeleanu D.,Zuchi Gh., Dimitriu M. A. - Farmacia, (Buc.), 1985, 33, 4, 193.
3. Oțeleanu D.,Zuchi Gh., Dimitriu M. A. - Farmacia, (Buc.), 1986, 34, 4, 193.
4. Oțeleanu D.,Zuchi Gh., Dimitriu M. A. - Farmacia, (Buc.), 1987, 35, 4, 193.

5. Oțeleanu D.,Zuchi Gh., Dimitriu M. A. - Farmacia, (Buc.), 1988, 36, 3, 129.
6. Oțeleanu D.,Zuchi Gh., Dimitriu M. A. - Farmacia, (Buc.), 1989, 37, 4, 193.
7. Oțeleanu D.,Zuchi Gh., Dimitriu M. A. - Farmacia, (Buc.), sub tipar.
8. Katritzky A. R. - Physical methods in heterocyclic chemistry, vol. II, p. 232, Academic Press, New York, 1963.
9. Sabrana G. , Ginmeschi M. , Spectrochim. Acta 1966, 22, 517.
10. Avram M. , Mateescu Gh. , Spectrochimia în infraroșu. Aplicații în chimia organică. Editura Tehnică, București, 1966.
11. Nakanishi Koji-Infrared absorbtion spectroscopy practical, p. 216, Tokyo, 1964.
12. Bellamy L. J. - The infrared spectra of complex molecules, Londra, 1959, New York, 1966.
13. Iovu M. - Chimie organică, ed.II, Edit. Didactică și Pedagogică, București 1982, p. 345.
14. Avram M. - Chimie organică, vol. II, Edit. Acad. RSR, București, 1983, p. 51.
15. Oțeleanu D. - Farmacia (Buc) , 1972, 20, 9, 525.

Anunţuri

În anul 1993 **Facultatea de Farmacie** din Bucureşti va împlini 70 de ani de existenţă, iar învăţămîntul farmaceutic naţional 136 de ani. Cu acest prilej se va organiza un simpozion stiinţific în luna mai şi o ceremonie jubliară.

Societatea Română de Ştiinţe Farmaceutice convoacă Consiliul director pe data de 5 martie 1993, orele 9,00, la Bucureşti. Pe ordinea de zi figurează numeroase probleme printre care şi organizarea celui de-al X - lea Congres Naţional de Farmacie (1994), situaţia apariţiei revistei "Farmacia", mărirea cotizaţiei ş.a.

Revista "Farmacia" va apare în 1993 cu o tematică mai bogată şi mai variată, cît mai aproape de interesul general al farmaciştilor. Costul unui abonament este de lei 1200 ce se depun individual sau centralizat prin colegiile farmaceutice judeţene la Asociaţia Medicală Română (AMR), "Pentru revista "Farmacia", în contul 45.10.7.06.2. BCR, SMB, str. Progresului nr.10 Bucureşti, sector 1, cod poştal 70754.

Societatea Română de Ştiinţe Farmaceutice Filiala Bucureşti organizează şedinţe ştiinţifice în ultima joi a fiecărei luni calendaristice orele 13 (cu excepţia vacanţei de vară), la Facultatea de Farmacie din str. Traian Vuia nr. 6, Amfiteatrul IV/7. Înscrierea lucrărilor se va face din vreme.

Societatea Română de Istoria Farmaciei anunţă organizarea celei de-a II-a Reuniuni ştiinţifice de istoria farmaciei în zilele 27-28 august 1993, la Piteşti şi Brădet Jud. Argeş. Înscrierile se fac pînă la 1 iunie 1993 pe adresa SRIF Facultatea de Farmacie Bucureşti, str. Traian Vuia nr. 6 Conf. Dr. Ana Carata.

În curînd va apare Farmacopeea Română ediţia a X-a. Înscrierile se fac la Institutul de Stat pentru Controlul Medicamentului şi Cercetări Farmaceutice "Prof. Dr. Petre-Ionescu Stoian". Costul unui exemplar aproximativ 2600 lei. Înscrierile se fac prin AMR cont 45.10. 7.06.2 BCR, SMB, Bucureşti.

În 1991, la Barcelona, s-a înfiinţat Societatea prietenilor istoriei şi ştiinţelor farmaceutice catalane (Societat D`Amics de la Historia de la Ciència Farmaceutica Catalana), preşedinte Prof. Dr. Ramon Jordi Gonzales. Societatea a scos primul buletin în care sînt publicate obiectivele şi statutul societăţii. Farmaciştii români sînt invitaţi a trimite lucrări spre publicare
Societatea organizează Primele Zile de Istoria Farmaciei Catalane, în zilele de 23-24 octombrie, la Barcelona. Înscrierile se trimit pe adresa Provença 366 1r A-08037 Barcelona, Spania. Taxa de înscriere (12000 pesetas, pentru însoţitori 6000) se va depune în contul bancar 486.50.Caixa D`Estalvis i Pensions de Barcelona C/Rosselló Bailèn. Agencia nr 10-23 Barcelona, Spania.

Indice de autori în anul 1992

Aldea Victoria	103	Limban Carmen	9
Alexandru Maria	15	Lupuleasa D.	73,119
Andronescu Ecaterina	39	Meghea Aurelia	103
Badea R.	83	Mihele Denisa	73,119
Bădău Elena	91	Missir Al.	9,83
Bădescu Rodica	57,65	Moisescu St.	127
Bordas E.	39	Morusciag L.	9
Brezeanu Maria	103	Nacea Veronica	1,83
Carata Ana	113	Olaru N.	31
Călinescu Florica	1	Oţeleanu D.	137
Chindriş Elena	39	Petrilă Alexandra	119
Chiriţă Ileana	9	Platon-Mezdrea Adelina	25
Cristea Aurelia	25	Popa Crina-Maria	47
Cristea Elena	73,119	Popa M.	31
Dibel-Nabout Em.	31	Predescu Irina	127
Dinu Mihaela	15	Prodan Ioana	47
Drăgănescu Doina	99	Stancu Emilia	127
Frâncu Constanţa	15	Şaramet Ioana	91
Georgescu Carmen	57,65	Tănăsescu Mioara	25
Georgescu Corneliu	99	Theodule Kongo Evelyne	91
Gâtlan Felicia	57,65	Verbuţă Aneta	31
Grasu Angela	57,65	Zuchi Gheorghe	137
Istudor Viorica	15		

Principalele medicamente pe care le oferă **SINDAN** sînt: ***Aminoglutethimida, Dacarbazina, Clanisen, Lomostina, Melphalan, Methotrexat, Tretinoin, Thiotepa, Tamoxifen, Ciclofosfamida, Cisplatin, 5-Fluorouracil, Vincristina, Aminofilina, Farmorubicina.***

In afara produselor standard sintetizăm orice formulă conform dorinţelor specifice transmise, în condţiile garantării parametrilor structurali, prin toate analizele necesare.

SINDAN utilizează serviciile unei echipe de specialişti, cu peste 20 de ani de experienţă, în domeniul sintezei organice fine. Aria competenţelor noastre include reacţii ale compuşilor organo-metalici, acilări, protecţie-de protecţie ale grupărilor funcţionale, reacţii Friedel-Crafts, reduceri şi oxidări selective, sinteze de compuşi optic activi etc.

Dotarea modernă de care dispunem ne permite să răspundem prompt oricărei solicitări; dispunem de 22 reactoare cu diferite capacităţi, care facilitează condiţii de lucru deosebite, la temperaturi şi presiuni ridicate.

Standardele de calitate sînt competitive pe plan internaţional, specificaţiile fiind conforme USP XXII. Acest fapt este posibil datorită echipamentului analitic folosit: spectrometre IR, UV, RMN, AAS, cromatografe HPLC, GC, scanner computerizat, sintetizator şi secvenţiator automatizate pentru peptide etc.

SINDAN: B-DUL. 1 MAI NR. 11, BUCUREŞTI, TELEFAX: 312.02.49.

Recomandări pentru autori

Colaboratorii revistei noastre sînt rugați să țină seama de următoarele recomandări:

Lucrările vor fi trimise în două exemplare, dactilografiate (corectate în întregime, inclusiv bibliografia), scrise la două rînduri, cu marginea stîngă liberă de 3-4 cm, cu 31 rînduri pe pagină.

Articolul să fie concis, nedepășind 10-15 pagini pentru referate generale, 6-8 pagini pentru studii famaceutice de laborator și 3-5 pagini pentru prezentare de medicamente, opinii, tehnici de laborator, istoria farmaciei etc.; recenziile de cărți și referatele articolelor din reviste nu trebuie să fie mai mari de 1-2 pagini, la fel și informațiile despre manifestările științifice și despre activitatea filialelor.

Titlul articolului să fie cît mai concis; autorii, trecuți în ordinea aportului, vor fi nominalizați astfel: numele de familie precedat de inițiala prenumelui, iar pentru autoare numele de familie precedat de prenumele scris în întregime; titlurile universitare, academice și științifice. Denumirea și localitatea instituției unde a fost efectuată lucrarea se va trece în subsolul primei pagini, cu trimitere prin asterisc.

Rezumatul în limba română nu va fi mai mare de 15-20 de rînduri (150-200 cuvinte) și va cuprinde, pentru lucrările originale: premizele și scopul, metode, rezultate și concluzii. Rezumatul va fi și în limba engleză, eventual și în limba franceză, pe o coală separată, avînd și titlul și autorii.

Textul articolelor originale este de dorit să fie redactat în sistemul recomandărilor internaționale: introducere (în care se arată stadiul actual al problemei, premizele și scopul studiului; metodele (de lucru) și materialele studiate; rezultatele obținute; discuții; concluzii.

Utilizarea inițialelor se va face numai după o primă prezentare a întregii denumiri, urmată în paranteză de inițiale. Este de dorit ca rezultatele să fie redate în unități de măsură convenționale.

Iconografia cuprinde tabele, numerotate prin cifre latine, grafice, scheme, fotografii și figuri, numerotate prin cifre arabe (fotografiile vor fi în alb-negru și nu mai mari de 9 x 12 cm, iar figurile, de aceleași dimensiuni,vor fi redate pe hîrtie de calc în tuș negru). Tabelele vor avea trecut titlul sus și legenda jos; figurile și fotografiile vor avea trecută legenda pe un borderou de iconografie, dactilografiat pe o foaie separată.

Autorii vor indica în text locul unde trebuie plasată iconografia (ex.: vezi tabelul I, ori vezi fig.I etc.)

Bibliografia va fi selectivă și numai cea cercetată în mod nemijlocit, în ordinea intrării în text; pentru articolele de revistă se trec numele autorilor (cînd sînt mai mulți se trece primul apoi "și colab."), titlul articolului în limba originală), revista (trecută în abreviscurtarea admisă pe plan internațional), anul, volumul și numărul, prima și ultima pagină.

Pentru cărți: autorii, titlul în limba originală, editura, orașul, anul și specificarea volumului și paginilor.

Ordinea în care vor apărea în revistă articolele este determinată de data intrării în redacție, necesități editoriale și de măsura în care se respectă recomandările de mai sus. Pot surveni priorități pentru articole de actualitate, mai ales cele cerute de redacție sau cu tematică deosebită.

Apariția recenziilor, referatelor și a altor informații este în funcție de spațiile rămase libere la sfârșitul articolelor originale.

1993 JUL 06

CONTENTS

Contribution to the physical-chemical analysis of the pincaidine 1
VERONICA NACEA, FLORICA CĂLINESCU

Thyoureides N'-substitutes of the p-phenylsulphonyl-benzoic acide 9
AL. MISSIR, ILEANA CHIRIȚA, CARMEN LIMBAN, L. MORUSCIAG

The *Cuscuta campestris* Yunck and *Medicago sativa* L. species - seeds possible sourses of reversible substances 15
VIORICA ISTUDOR, MARIA ALEXANDRU, MIHAELA DINU, CONSTANȚA FRÂNCU

Researches on activity of some acting vegetable principles in immunological reactions 25
AURELIA CRISTEA, MIOARA TĂNĂSESCU, ADELINA PLATON-MEZDREA

Researches on getting a new basis of hydrogelical ointment 31
ANETA VERBUȚĂ, EM. DIBEL-NABBOUT, N. OLARU, M. POPA

"Flavopar" action on liver regeneration after partial hepatechtomia on white rats 39
E. BORDAS, ELENA CHINDRIȘ, ECATERINA ANDRONESCU

Contributions to the analysis of dihydralazine (Note I) - Precipitation reaction using heteropoliacides 47
CRINA-MARIA POPA, IOANA PRODAN

Studies of dissolving the chlortalidone from comprimates 57
FELICIA GÂTLAN, CARMEN GEORGESCU, RODICA BĂDESCU, ANGELA GRASU

Study on kinetics of dissolving the Pentoxiphyline and Dyclophenac pills 65
FELICIA GÂTLAN, CARMEN GEORGESCU, RODICA BĂDESCU, ANGELA GRASU

Action of *Spirulina platensis* L. fungus and some product of or with fungus on the digestive apparatus 73
ELENA CRISTEA, DENISA MIHELE, D. LUPULEASA

Complex combinations of some derivates of thyourea with pharmacodynamic activity 83
VERONICA NACEA, AL. MISSIR, R. BADEA

N-arilacetamide-p-(metil)phenylsulphone 91
ELENA BĂDĂU, IOANA ȘARAMET, EVELYNE THEODULE KONGO

Computer aided comparative study on using the medical plants in traditional medicine and in modern therapeutics 99
DOINA DRĂGĂNESCU, CORNELIU GEORGESCU

Complex combinations of manganese with ß-lactamic type penicillin 103
VICTORIA ALDEA, MARIA BREZEANU, AURELIA MEGHEA

Constantin C. Hepites´s personality reflected in the history of Romanian Pharmacy 113
ANA CARATA

Researches as regards liverprotection effect of the alga *Spirulina platensis* L. 119
DENISA MICHELE, ELENA CRISTEA, D. LUPULEASA, ALEXANDRA PETRILĂ

Kinetics studies of release in "sinck standard" conditions of Buformin´s pharmaceutical tablets (experimental) with prolonged action 127
IRINA PREDESCU, ȘT. MOISESCU, EMILIA STANCU

The sintesis a same azometines: p.etoxi-benziliden-2-amino-5-R-mercapto 1,3,4 tiadiazoli 137
D. OȚELEANU, GH. ZUCHI